

THESIS

MUNICH

1966

SCHILDDRÜSENFUNKTIONSDIAGNOSTIK
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
BESTIMMUNG DER BINDUNG VON L-TRIJODTHYRONIN
AN SERUMPROTEINE
MITTELS DEXTRAN-GELFILTRATION

Rüdiger Landgraf

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Dr. Gustav BODECHTEL

SCHILDDRÜSENFUNKTIONSDIAGNOSTIK UNTER BESONDERER BERÜCK-
SICHTIGUNG DER BESTIMMUNG DER BINDUNG VON L-TRIJODTHYRO-
NIN AN SERUMPROTEINE MITTELS DEXTRAN-GELFILTRATION *

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rüdiger Landgraf

aus

Wöllershof

1966

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med.Kurt Schwarz

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.Gustav Bodechtel

Dekan: Prof.Dr.Rudolf Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 5.Juli 1966

Herrn Priv.Doz.Dr.med.K. SCHWARZ danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.P.C.SCRIBA, der mir
unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Für die Zusammenarbeit mit dem Rieder-Institut (Direktor: Prof. Dr.
H.v. BRAUN BEHRENS), vor allem mit Herrn Dr.med.G.HEINZE
danke ich herzlich.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

mCi, μ Ci	Milli-Curie, Mikro-Curie
μ g	Mikrogramm
$T_3, T_3-^{127}, T_3^{127}$	L-Trijodthyronin- 127 Jod (stabiles Nuklid)
T_3, T_3-^{131}	L-Trijodthyronin- 131 Jod (instabiles Nuklid)
sog.	sogenannt
no.	normal
PB 127 I	Protein Bound 127 Iodine
BE 127 I	Butanol Extractable 127 Iodine
IPM	Impulse pro Minute
DPM	Desintegrationen pro Minute
UPM	Umdrehungen pro Minute
Alb	Albumin
TBG	Thyroxine Binding Globuline
TBPA	Thyroxine Binding Pre-Albumine
HWZ	Halbwertszeit
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
Σ	Summe
σ	Standardabweichung (Sigma)
$\bar{x}$	Mittelwert
p	Signifikanz

INHALT:

Seite

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

EINLEITUNG 1

METHODEN UND PRÄPARATE 3

- 1) Gewinnung von Serum 3
- 2) Herstellen der Lösungen 3
- 3) Dextran-Gelfiltration 5
- 4) Fraktionssammeln 6
- 5) Inkubation des Serums mit L-Trijodthyronin-¹³¹Jod
und Dextran-Gelfiltration 8
- 6) Proteinbestimmung nach LOWRY 11
- 7) Serum-Nachwaschen der Säulen zur Bestimmung des
sogenannten freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jods 12
- 8) Zähltechnik 13
- 9) Berechnung 14
- 10) Verdrängungsversuche 15
- 11) ¹³¹Jod-Speicherungstest 19
- 12) Bestimmung von Form, Lage und Größe der Schilddrüse
mittels Szintigraphie 20
- 13) Gesamt-¹³¹Jod im Serum nach 48 Stunden 20
- 14) Trijodthyronin-Suppressionstest 21
- 15) TSH-Test 21
- 16) Bestimmung des proteingebundenen ¹²⁷Jods
Methode nach BARKER 21
- 17) Statistische Methoden 24

ERGEBNISSE 25

- 1) Zur Methodik der Bestimmung des PB ¹²⁷I nach BARKER 25
- 2) Zur Bestimmung des proteingebundenen und sogenannten
freien Anteiles an L-Trijodthyronin-¹³¹Jods mittels Dex-
tran-Gelfiltration 27
- 3) Abhängigkeit des Verhältnisses von sogenanntem freien
zu proteingebundenem L-Trijodthyronin von der Dextran-
Gelmenge 29
- 4) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Euthyreose 31

II.

5) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Hyperthyreose	41
6) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Hypothyreose	48
7) Vergleich der verschiedenen Verfahren der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik	52
8) Operativ oder mit ^{131}J behandelte Patienten	59
9) Endokriner Exophthalmus	64
10) Störung der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik durch Jodgaben	69
11) Zur Bestimmung des Verhältnisses von sogenanntem freien zu proteingebundenem L-Thyroxin- ^{131}J	76
DISKUSSION	78
ZUSAMMENFASSUNG	90
LITERATURVERZEICHNIS	91
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Die bemerkenswerte Fähigkeit der Schilddrüse, Jod gegen einen Konzentrationsgradienten zu speichern und zur Hormonsynthese zu verwenden, kann klinisch durch die Anwendung von Radiojod erfaßt werden. Dabei bestimmt man mit dem ^{131}Jod -Speicherungstest einmal die Speichercapazität als Jodidphase und im weiteren Kurvenverlauf die sogenannte Hormonjodphase. Durch Messung des Gesamt- $^{131}\text{Jods}$ im Serum, oder genauer durch Ermittlung des proteingebundenen $^{131}\text{Jods}$, erhält man weitere Hinweise auf die Hormonabgabe der Schilddrüse an das Blut. Da es noch keine einfachen Bestimmungsmethoden für die Hormonkonzentration im Blut gibt, mißt man diese indirekt mit der Bestimmung des proteingebundenen nicht radioaktiven Jods (PB^{127}I). Als für die Schilddrüsenhormonkonzentration spezifischer gilt der Wert des butanolextrahierbaren stabilen Jods (BE^{127}I). Obwohl der ganz überwiegende Anteil der Schilddrüsenhormone in proteingebundener Form vorliegt, ist die Konzentration an freiem Hormon für die biologische Wirksamkeit entscheidend. Man hat daher Methoden gesucht, um diese Bindungs- und Transportverhältnisse der Hormone für die Klinik näher zu analysieren. Die Bestimmung der Bindung von in vitro zugesetztem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod an Erythrocyten durch HAMOLSKY (1) und die in vitro-Bestimmung der Serumproteinbindung von zugesetztem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod durch RABINOWITZ (2,3) und in Deutschland durch STUMPF und GRAUL (4) haben als Laboratoriumsmethoden zum Studium der Transportverhältnisse der Schilddrüsenhormone immer mehr an Bedeutung gewonnen.

Wir haben mittels Dextran-Gelfiltration im Serum von Patienten den proteingebundenen und den sogenannten freien Anteil an in vitro zugesetztem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod bestimmt. Die Methode wurde in Vorversuchen gegenüber früher angegebenen Verfahren (2,3,4) modifiziert, bzw. vereinfacht und auf ihre Zuverlässigkeit hin geprüft. Wir untersuchten Patienten mit normaler, gesteigerter und verminderter Schilddrüsenfunktion und verglichen bei diesen Patienten das mit der Dextran-Gelfiltration bestimmte Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod mit den Befunden von ^{131}Jod -Speicherungstest, Szintigramm und der Bestimmung des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ nach BARKER (5,6). Diese Untersuchungen geben Aufschluß über die relative klinische Verlässlichkeit der jeweiligen Methoden.

Für die klinische Diagnostik sind Patienten ein besonderes Problem, bei denen komplizierende Faktoren wie ein endokriner Exophthalmus, eine vorausgegangene schilddrüsenspezifische Behandlung oder auch eine Jodapplikation (z.B. Kontrastmittel) die übliche Diagnostik erschweren oder unmöglich machen. Ein Verfahren, welches im Gegensatz zum ^{131}J -Speicherungstest und dem proteingebundenen ^{127}J von diesen Störfaktoren nicht beeinflusst wird, wäre deshalb für die Klinik von besonderer Wichtigkeit. Die Bedeutung der Methode der Dextran-Gelfiltration für dieses klinische Problem war ebenfalls Ziel unserer Untersuchungen.

METHODEN UND PRÄPARATE

1 a) Gewinnung von Serum:

Bei allen Versuchen ist Jodverseuchung peinlichst zu vermeiden. Zur Verwendung kamen daher nur Bichromat-Schwefelsäure-Aqua bidest, gewaschene Glaswaren. Die Venenpunktion erfolgte mit einer V2A-Nadel stärkeren Kalibers. Das Blut wurde ohne Aspiration in einem Zentrifugenglas aufgefangen und 10 - 20 Minuten stehen gelassen (Gerinnung!). Danach starkes Zentrifugieren bei ca. 500 UpM (ca. $1800 \times g$) 10 Minuten lang. Das überstehende Serum wurde nun mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe oder eines Pelleus-Balles abpipettiert. Es kann jetzt entweder gleich weiter verarbeitet oder verschlossen (Parafilm o.ä.) in der Tiefkühltruhe (-15° bis -20°C) aufbewahrt werden. Das Einfrieren hat keinen Einfluß auf spätere Untersuchungen und hat den Vorteil, daß ^{131}Jod -verseuchtes Blut (^{131}Jod -Speicherungstest, ^{131}Jod therapie) zum Abklingen beliebig lang konserviert werden kann. Nach dem Auftauen muß das Serum kräftig durchmischt werden.

b) Blutchemie

Neben speziellen Schilddrüsendiagnostischen Versuchen wurden folgende Blutwerte untersucht:

Blutkörpernchengeschwindigkeit nach WESTERGREN, Gesamteiweiß (Refraktometer- oder Biuretmethode), Gesamtcholesterin nach LIEBERMANN und konventionelle Papierelektrophorese.

2) Herstellen der Lösungen

a) L-Trijodthyronin- ^{131}Jod wurde als Thybon ^{131}Jod von den Farbwerken Hoechst - Frankfurt a.M. in sterilisierter, pyrogenfreier Propylenglykol-Wasser (1:1)-Lösung bezogen. Die Gesamtmenge durchschnittlich 0,5 mCi (in etwa 1 ml, spezifische Aktivität 30 mCi ^{131}J /mg Thybon, Thybonkonzentration durchschnittlich 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) wurde mit steriler 0,9 % NaCl-Lösung auf ein Gesamtvolumen von 10 ml gebracht. Bei einer Konzentration von 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Trijodthyronin besteht die Gefahr der Ausfällung wegen Übersättigung der Lösung,

deshalb wurde sofort weiter verdünnt. Jeweils 0,2 ml der verdünnten Lösung (ca. 10 μ g) wurden mit 0,06 m Na-phosphat Puffer pH 7,4 auf 10 ml gebracht (Arbeitsstandard). Diese Lösung (1 μ Ci 131 J/ml und 0,02 - 0,04 μ g Trijodthyronin/ml) wurde im Bleimantel im Eisschrank aufgehoben und nicht in der Tiefkühltruhe eingefroren, da die vollständige Lösung des Trijodthyronins nach Einfrieren offenbar schwer gelingt (Aktivitätsverluste).

Nach Mitteilung von Herrn FRÜHAUF, Farbwerke Hoechst, handelt es sich bei Thybon- 131 Jod um 3' markiertes L-Trijodthyronin. Ein Molekül L-Trijodthyronin enthält also höchstens ein Atom 131 Jod. Dabei ist ein Molekül von 500 Molekülen radioaktiv markiert. Daher spielt erstens der Nuklid-Zerfall des L-Trijodthyronin- 131 Jods für die L-Trijodthyroninkonzentration praktisch keine Rolle. Zweitens sind nach einer Woche ca. 5%, nach zwei Wochen ca. 8 - 10% 131 Jodid aus dem L-Trijodthyronin- 131 Jod-Molekül abgespalten. Drittens sollen Desaminierung und radiochemischer Zerfall in der ersten Woche 0 - 5%, in der zweiten Woche 8 - 10% betragen. Der chemische Zerfall des L-Trijodthyronin- 131 Jods bewirkt also, daß nach 10 - 14 Tagen noch 70 - 80% des L-Trijodthyronin-Gehaltes vorliegen.

b) L - Thyroxin- 131 Jod wurde ebenfalls von den Farbwerken Hoechst bezogen und analog zu L-Trijodthyronin 131 Jod verdünnt und aufbewahrt. Es handelt sich bei L-Thyroxin- 131 Jod um eine 3' und 5' markierte Verbindung, wobei die 3'-Markierung überwiegt; z.T. handelt es sich sogar um Doppelmarkierung.

Der Arbeitsstandard (2 μ Ci 131 J/ml, 0,28 μ g Thyroxin/ml) wurde aus 1,7 ml L-Thyroxin- 131 J (Gesamtaktivität 1 m Ci, Spezifische Aktivität 7,2 mCi/mg, 0,082 mg Thyroxin/ml) hergestellt.

c) L - Trijodthyronin u. L - Thyroxin der Farbwerke Hoechst oder der Fluka AG., Buchs, SG.

Jeweils 1,5 mg L-Trijodthyronin bzw. L-Thyroxin werden in einem Liter 0,01 m Na-phosphat Puffer pH 7,4 gelöst (bessere Löslichkeit der "Säuren" Trijodthyronin und Thyroxin im schwach basischen Bereich). Wegen der schlechten Löslichkeit beider Hormone bei dieser Konzentration müssen die Lösungen im Wasserbad bei ca. 40°C etwa 30 Minuten geschüttelt werden.

d) Na-phosphat-Puffer und Tris (Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan) - HCL Puffer pH 7,4 wurden in konventioneller Weise hergestellt.

3) Dextran-Gelfiltration:

a) Präparation des Gels (7)

Dextran-Gel (Sephadex G- 25 fine) wurde von der Fa. Pharmacia Uppsala/Schweden bezogen. Wenn nicht anders beschrieben, wurden 2 g Sephadex G-25 fine in ca. 25 ml 0,01 m Na-phosphat-Puffer pH 7,4 1-2 Stunden gequellt. Währenddem wurde mit einem Glasstab aufgerührt, um Verklumpungen zu vermeiden und Verunreinigungen und feine Partikelchen in den Überstand zu bringen.

Der Überstand wurde schließlich dekantiert. Dieser Vorgang wiederholte sich 2- bis 3-mal bis der Überstand klar blieb. Bis zu einem Gesamtvolumen von ca. 15 ml wurde nun dekantiert, erneut umgerührt und die Säule dann gefüllt. Das Gel wurde täglich für die Versuche frisch bereitet, um Verunreinigungen und eine bakterielle Besiedlung möglichst auszuschalten.

b) Präparation der Dextran-Gelsäule (7)

Wenn nicht anders beschrieben, wurden Standard-Säulen (23 cm lang, i.D. 0,8 cm) 18 cm hoch gefüllt (entspricht 1,8-2 g Sephadex G-25 fine).

Die gründlich gereinigte Säule (Glas) wurde vertikal aufgestellt, und die Ausflußkapillare (i.D. 0,2 cm) verschlossen. Die Säule wurde jetzt zu einem Drittel mit Aqua bidest oder dem zu verwendenden Puffer gefüllt. Vor den Ausfluß wurde etwas Glaswolle gelegt und mit einem Glasstab von oben festgedrückt. Darüber wurden Glasperlen mit einem Durchmesser von 0,1 cm in ca. 0,5 cm Höhe geschichtet. Die Glaswollenmenge beeinflusst in starkem Maße die spätere Tropfgeschwindigkeit der Säule. Die Glasperlen verhindern das Verstopfen der Glaswolle mit Dextran-Gelpartikeln und sichern damit eine konstante Tropfgeschwindigkeit der Säulen. Die Säule wurde nun mit der Gelsuspension bis oben hin gefüllt. Wenn sich diese in einer 3 - 5 cm hohen Schicht abgesetzt hatte, wurde die Ausflußkapillare geöffnet. Nach Sedimentation des Gels wurde der Überstand fast vollständig abgesaugt, die Grenzschicht leicht aufgerührt und die weitere Gel-

suspension aufgeschüttelt. Dieser Vorgang wiederholte sich, bis die gewünschte Gelbettlänge (18 - 20 cm) erreicht war. Nun wurde die Säule mit Puffer gespült bis sich das Gelbett stabilisiert hatte (ca. drei Bettvolumen Puffer). Wegen des geringen Durchmessers der Säulen ist eine mechanische Stabilisierung der Gelbetoberfläche mit Filterpapier oder porösen Polyäthylenscheiben (7) nicht nötig.

c) Auftragen der Proben

Der über dem Dextran-Gel stehende Puffer wurde abgesaugt und die jeweilige Probe vorsichtig mit einer Pipette aufgetragen, ohne daß die Oberfläche des Gels aufgewirbelt wurde. Wenn die Probe in das Gel eingedrungen war, wurde zweimal je 1 ml 0,01 Na-phosphat-Puffer pH 7,4 vorsichtig aufgetragen - die Säulenwand dabei abspülen - und nach Auftragen der zweiten Puffermenge die Säule an das Puffer-Vorratsgefäß (0,01 m Na-phosphat-Puffer pH 7,4, wenn nicht anders erwähnt) mit Hilfe eines luftdicht schließenden Glasstopfens und einer Schlauchleitung angeschlossen. Der Filtrationsdruck betrug ca. 1 m Wassersäule. Er wurde möglichst konstant gehalten, da er neben der Säulengröße und der Art des Gelbettes die Durchflußgeschwindigkeit bestimmt. Unter allen Umständen ist das Trockenlaufen der Gelbetoberfläche zu vermeiden.

4) Fraktionssammeln

Hier kamen zwei Methoden zur Anwendung, je nachdem welcher Zweck bei der Gelfiltration verfolgt wurde.

a) "Chromatopart"-Technik

Durch automatisches Sammeln bestimmter festzusetzender Volumina wurde eine Auftrennung der im Sephadex-Gel fraktionierten Probe erreicht. Wenn nicht anders beschrieben, sammelten wir 1 ml - Fraktionen, um eine genügende Trennung der einzelnen Gipfel zu erhalten, und zwar 13 Fraktionen von je 1 ml (Chromatopart, Fa. BENDER und HOBEIN). Mit dem Sammeln wurde unmittelbar nach Anschluß des Puffervorratsgefäßes begonnen (Abb. 1,3)

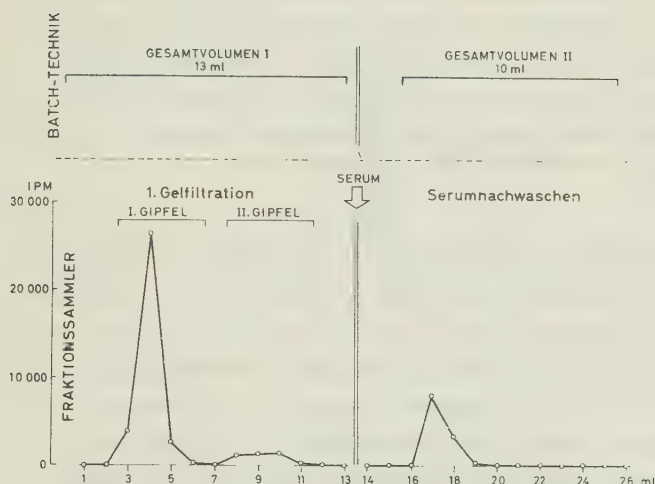


Abb. 1: Schematische Darstellung der Fraktionierung (Chromatopart) und der BATCH-Technik bei Dextran-Gelfiltration

Inkubation von Serum und L-Trijodthyronin-¹³¹Jod, Dextran-Gelfiltration, Serum-Nachwaschen der Säule, Messung der Radioaktivität und Berechnung wie unter "METHODEN" beschrieben.

b) "Sammelproben" (BATCH-Technik)

Nach vorheriger Bestimmung des zur Elution notwendigen Volumens der zu messenden Gipfel mittels der "Chromatopart"-Technik (s.o.), wurden bestimmte Volumina, die die jeweils interessierenden Gipfel vereinigt enthielten (z.B. gebundenes Trijodthyronin-¹³¹Jod = I. Gipfel plus ¹³¹Jodid = II. Gipfel, s.u.) in einem graduierten Reagenzglas mit Schliff aufgefangen. Nach der Filtration wurde

das Eluat im Reagenzglas kräftig durchgemischt, um gleiche Konzentrationen bzw. gleiche Verteilung der Aktivität zu erreichen. Von diesem Gesamtvolumen (Abb. 1) wurde jeweils 1 ml in gleiche Röhrchen wie bei a) pipettiert. Man erhält so die gleichen quantitativen Verhältnisse wie bei a) jedoch ohne die qualitativ-quantitative Auftrennung (z.B. in gebundenes Trijodthyronin- ^{131}Jod und $^{131}\text{Jodid}$), die daher bei jeder Versuchsreihe mittels der "Chromatopart"-Technik (a) zu bestimmen war. Diese BATCH-Technik erwies sich bei gleicher Genauigkeit als erheblich einfacher.

5) Inkubation des Serums mit L-Trijodthyronin- ^{131}Jod und Dextran-Gelfiltration

Wenn nicht anders beschrieben, wurden 0,2 bis 0,45 μCi L-Trijodthyronin- ^{131}Jod mit 0,06 m Na-phosphat-Puffer pH 7,4 auf ein Volumen von 0,5 ml gebracht und anschließend 1 ml Aqua bidest zugesetzt. Dieses Gemisch wurde mit 1,5 ml Serum ($\Sigma V = 3,0$ ml) in einem verschließbaren Reagenzglas im Schüttelbad bei 37°C 15 Minuten lang inkubiert. Diese Inkubationszeit erlaubt Equilibrierung der Protein-Bindungsverhältnisse für L-Trijodthyronin, wie STUMPF und GRAUL (4) u.a. nachgewiesen haben. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur ändert sich die Serumprotein-Bindung von Trijodthyronin nicht wesentlich, so daß wir nach Vorversuchen die Dextran-Gelfiltration bei Zimmertemperatur ausführten. Von dem Gesamtvolumen von 3 ml wurde nach der Inkubation 1 ml in ein Meßröhrchen zur Bestimmung der Gesamtaktivität gebracht und 1 ml zur Dextran-Gelfiltration verwandt (Abb. 2).

Die Dextran-Gelfiltration erfolgte mit der oben beschriebenen Standard-Säule. Das Eluat wurde entweder in 1 ml-Fractionen ("Chromatopart"-Technik s.o.) oder nach der BATCH-Technik (s.o.) bis zu einem Gesamtvolumen von 13 ml (proteingebundenem T_3 - ^{131}Jod und $^{131}\text{Jodid}$) gesammelt. (Abb. 1, 3). —

Die Inkubation und Dextran-Gelfiltration von Serum mit L-Thyroxin- ^{131}Jod erfolgte in analoger Weise. —

Die Elution (13 ml) erfolgte bei einer durchschnittlichen Tropfgeschwindigkeit von 14 - 16 Tropfen pro Minute und dauerte vom Beginn des Auftragens des Serums an gerechnet 23 - 28 Minuten.

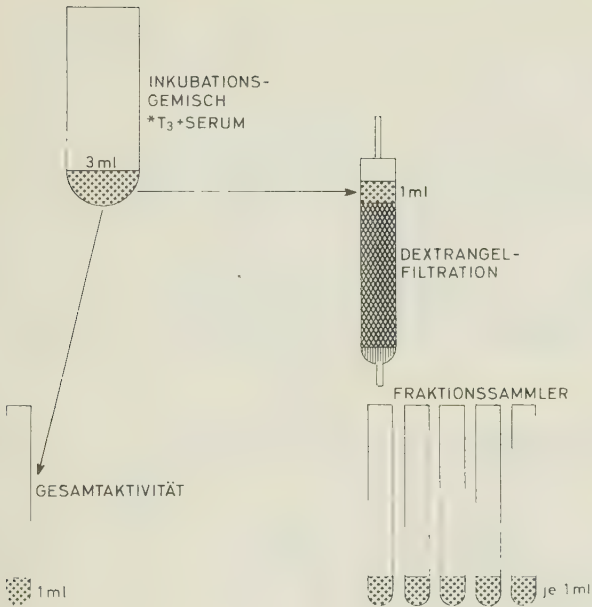


Abb. 2: Schematische Darstellung der Aufteilung des für die Dextran-Gelfil-
tration angesetzten Inkubationsgemisches von L-Trijodthyronin-¹³¹Jod
und Serum

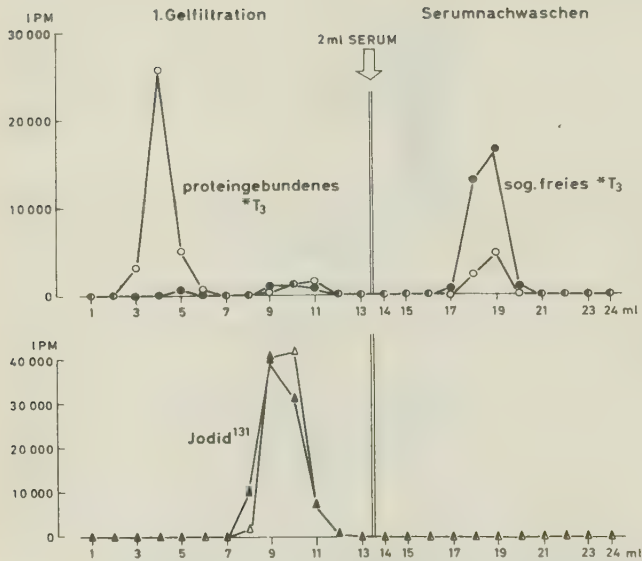


Abb. 3: Dextran-Gelfiltration von proteingebundenem und sog. freien
L-Trijodthyronin- ^{131}J od, sowie von Na ^{131}J

Inkubation von Serum und L-Trijodthyronin- ^{131}J od (o-----o), Dextran-Gelfiltration, Serum-Nachwaschen der Säule, Messung der Radioaktivität und Berechnung wurden unter "METHODEN" beschrieben. In analoger Weise wurde die Dextran-Gelfiltration von L-Trijodthyronin- ^{131}J od ohne Inkubation mit Serum (●-----●) und Na ^{131}J -Lösung mit und ohne Seruminkubation (Δ-----Δ), bzw. (▲-----▲) durchgeführt.

6) Proteinbestimmung nach LOWRY im Eluat der Dextran-Gelfiltration

4 x je 0,5 ml Serum wurden in einer Standard-Säule (s.o.) aufgetragen und filtriert. Das Eluat wurde in 2 ml-Fractionen in je 8 Röhrchen mit Hilfe des automatischen Fraktionssammlers aufgefangen. In diesen Fractionen wurde die Proteinbestimmung nach LOWRY (8) durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte photometrisch mit Hilfe des Folin - Giocalteus - Reagens (Phenol-Reagens) unter Verwendung einer Eichkurve eines Serumprotein-Standards (getrocknete Serumproteine). Abb. 4 beweist die parallele Elution von Serumproteinen und proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod.

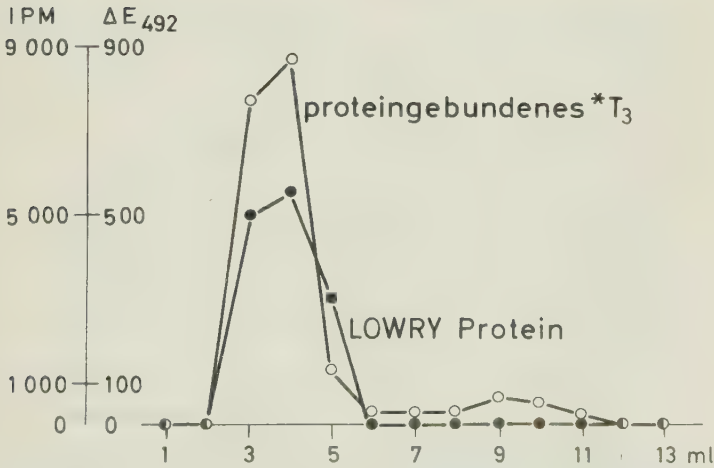


Abb. 4: Vergleich der Dextran-Gelfiltration von mit L-Trijodthyronin-¹³¹Jod inkubiertem Serum mit der Elution der Serumproteine

Gleiche Serummengen (0,5 ml) wurden mit und ohne L-Trijodthyronin-¹³¹Jod inkubiert. Dextran-Gelfiltration, Sammeln des Filtrats ("Chromatopart"-Technik), Messung der Radioaktivität, bzw. Bestimmung der Serumproteine nach LOWRY und Berechnung der IPM-, bzw. der Protein-Ausbeute wie unter "METHODEN" beschrieben.

7) Serum-Nachwaschen der Säulen zur Bestimmung des sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jods

Im Anschluß an die Gelfiltration von mit L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bzw. L-Thyroxin-¹³¹Jod inkubiertem Serum wurden nach Absaugen des Puffer-Überstandes 2 ml "Normalserum" (9) aufgetragen. Als Normalserum wurde ein Gemisch von Serum-Resten von Patienten mit normalen PB¹²⁷I-Werten und Euproteinämie verwandt. Nach Einsickern des Serums in das Gel wird ca. 1 ml Elutionspuffer unter Abspülen der Säuleninnenwand aufgetragen und anschließend sofort das Puffervorratsgefäß angeschlossen und das Filtrat gesammelt. Wieder wurde die beschriebene "Chromatopart"-Technik oder die BATCH-Technik angewandt. Es wurde ein III. Gipfel in jeweils 10 ml gesammelt. (Abb. 1,3,5)

1. Gelfiltration

Serumnachwaschen

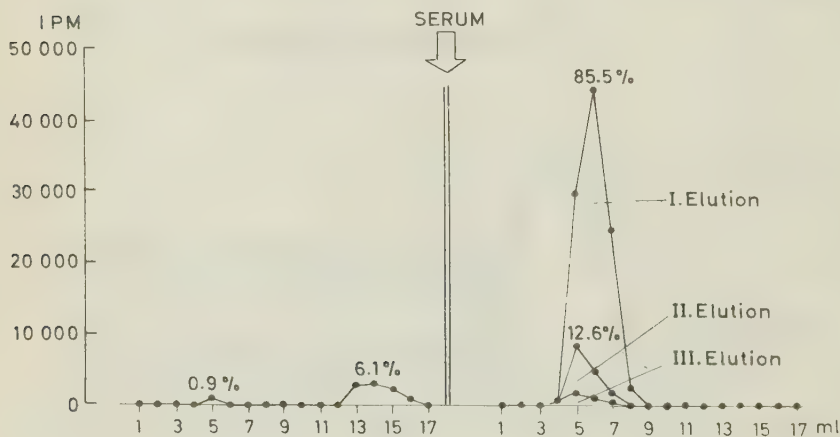


Abb. 5: Elution von Dextran-Gelgebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod durch Serum-Nachwaschen

Wie unter "METHODEN" beschrieben, wurden 0,2 μ Ci L-Trijodthyronin-¹³¹Jod auf eine Dextran-Gelsäule (ca. 2,7 g Sephadex G-25 fine h= 27 cm, i.D.= 0,8 cm) aufgetragen und mit 0,01 m Na-phosphat-Puffer pH 7,4 eluiert. Das Eluat wurde in 16 1 ml-Fractionen gesammelt und anschließend 3 x jeweils 0,5 ml Serum aufgetragen und in gleicher Weise eluiert und fraktioniert aufgetragen.

8) Zähltechnik

Um gleiche Zählgeometrie zu erhalten, wurden Röhrchen genau gleicher Größe mit 1 ml Inhalt wie sie sowohl beim automatischen Fraktionssammeln als auch bei der BATCH-Technik erhalten wurden, in die Zählgeräte gebracht. Die Glaswaren wurden bevor sie mit Lösungen, die ^{131}Jod enthielten, in Berührung kamen, mit KJ-Lösung gestättigt.

Danach wurden alle Glaswaren sorgfältig mit Bichromat-Schwefelsäure und Aqua bidest gespült. Die Nullwerte der Glaswaren wurden regelmäßig geprüft.

Wir benutzten zur Messung der Radioaktivität erstens den Bohrlockkristall und das Zählgerät der Fa. FRIESEKE und HÖPFNER, Erlangen (Kristall: Höhe 45 mm ϕ 50 mm, Zählgerät: FH 49).

Nach Überprüfung des Gerätes mittels eines Eichstandards und der Bestimmung des Nulleffektes – er lag in der Größenordnung von ca. 500 IPM – wurde unter konstanten geometrischen und physikalischen Bedingungen Probe für Probe gemessen. Die Meßzeit war so eingestellt, daß mindestens 2000 Impulse pro Minute (IPM) gemessen wurden. Die Zählzeiten schwankten deshalb zwischen 1 und 5 Minuten je nach Impulsausbeute. Aus der Formel des statistischen Fehlers der Impulszählung $f = \frac{1}{\sqrt{n}}$. 100 (n = Anzahl der Impulse) ist zu ersehen, daß der statistische Fehler bei diesen Versuchen etwa bei 2% lag. Die gefundenen Werte der Impulszählung (IPM) ergaben durchschnittlich 22% der DPM (Desintegrationen pro Minute), d.h., daß bei einer Impulsausbeute von ca. 22% gezählt wurde.

Zweitens verwendeten wir als Zählgerät den automatischen Probenwechsler der Deutschen PICKER-GMBH^{†)}.

Es wurden alle Proben mit Zeitvorwahl 10 Minuten gezählt, so daß auch bei niedriger Impulsrate der statistische Fehler der Impulszählung kleiner als 2% war. Die Röhrchen wurden mit einer Kunststoff-Folie (Parafilm) verschlossen in Spezialgläser gestellt. Auf diese Weise verhinderte man eine Verseuchung der eigentlichen Meßröhrchen bei ebenfalls konstanter Zählgeometrie. Die Weite des Fensters war so eng gestellt (2,6–4,6 V, also sicherheitshalber 1 V über und unter der zu messenden Jodlinie), daß die Impulsausbeute ($\frac{\text{IPM}}{\text{DPM}} \cdot 100$) bei ca. 15% lag. Der Nulleffekt betrug ca. 50 IPM.

^{†)} Für die Möglichkeit, dieses Gerät zu benutzen, danken wir Herrn Priv.Doiz.Dr. KARL und Herrn Dr.HEUER (I.Medizinische Universitätsklinik München)

9) Berechnung

a) Bei der Dextran-Gelfiltration des mit L-Trijodthyronin-¹³¹Jod, bzw. L-Thyroxin-¹³¹Jod inkubierten Serums erhielten wir, wenn das Filtrat fraktioniert aufgefangen wurde ("Chromatopart"-Technik s.o.), zwei Aktivitätsgipfel, die durch ein fast aktivitätsfreies Intervall von 1 bis 2 Röhrchen getrennt waren (Abb. 1,3). Dabei wurde nach Messung des Nulleffektes dieser von den gefundenen Impulsraten subtrahiert. Die Summe der so ermittelten Impulsraten der zu den beiden Aktivitätsgipfeln gehörenden Röhrchen (jeweils vier Röhrchen) wurde berechnet und die Aktivität ($\sum_1 \text{IPM}$) des 1. Gipfels zu der in die Säule gegebenen Gesamtaktivität (IPM) minus der Aktivität ($\sum_2 \text{IPM}$) des 2. Gipfels in Beziehung gesetzt:

$$\text{Gl. (I)} \quad {}^{131}\text{Jodid in \% der Gesamtaktivität} = \frac{\sum_2 \text{IPM (II. Gipfel)}}{\text{IPM (Gesamtaktivität)}} \cdot 100$$

$$\text{Gl. (II)} \quad \begin{array}{l} \text{proteingebundenes L-Trijodthyronin-} \\ \text{in \% des Gesamt-L-Trijodthyronin-} \end{array} \begin{array}{l} {}^{131}\text{Jod} \\ {}^{131}\text{Jod} \end{array} = \frac{\sum_1 \text{IPM (I. Gipfel)}}{\text{IPM (Gesamtaktivität)} - \sum_2 \text{IPM (2. Gipfel)}} \cdot 100$$

b) Wurde mit der BATCH-Technik (s.o.) gearbeitet, so hatten wir im Eluat die Aktivität des 1. und II. Gipfels zusammen, vgl. Abb. 1. Dabei wurde jeweils 1/13 der in dem graduierten Röhrchen vorhandenen Aktivität (s.o.) gemessen. Wir multiplizierten also die erhaltenen IPM nach Abzug des Nulleffektes mit der Zahl 13 und erhielten so die Aktivität des Eluats. Durch Berechnung der Aktivität des II. Gipfels in % der Gesamtaktivität (s. Formel I) bei einem "Chromatopart"-Versuch (s.o.) konnten wir, da dieser Prozentsatz während eines Tages weitgehend konstant blieb, auf die tatsächliche Impulsrate des II. Gipfels aller anderen Inkubationen, bzw. Elutionen der Versuchsreihe (BATCH-Technik) schließen. Wir erhielten die Summen der Impulse ($\sum_1 \text{IPM}$) der 1. Gipfel (= proteingebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod), wenn wir die so berechneten Impulsraten der II. Gipfel von der Aktivität der Eluate (Gesamt volumina I) abzogen (Abb. 1). Die berechneten Impulsraten der II. Gipfel wurden dann von der eingesetzten Gesamtaktivität subtrahiert und so der proteingebundene Anteil des L-Trijodthyronin-¹³¹Jods nach Formel II berechnet.

c) Beim Serumnachwaschen der Säulen (s.o.) wurden nach Auffangen von 10 ml des zweiten Eluats (Abb. 1,3,5) und Durchmischen ebenfalls 1 ml entnommen und gemessen. Die erhaltenen Werte wurden nach Subtraktion des Nullwertes mit 10 multipliziert. Wir erhielten:

$$\text{Gl. (III)} \quad \frac{\text{sog. freies L-Trijodthyronin-}^{131}\text{Jod}}{\text{in \% des Gesamt-L-Trijodthyronin-}^{131}\text{Jods}} = \frac{\sum_3 \text{IPM (Gesamt volumen II)}}{\text{IPM (Gesamtaktivität)} - \sum_2 \text{IPM (2. Gipfel)}} \cdot 100$$

Die Summe von sog. freien L-Trijodthyronin- ^{131}Jod (d.h. an Dextran-Gel adsorbiertes L-Trijodthyronin- ^{131}Jod) und proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod ergab bei den Versuchen $100 \pm 6,17\%$ (Mittelwert $\pm$ Streuung σ). Die in % berechneten IPM des radioaktiven L-Trijodthyronins angegebenen Anteile des sog. freien und proteingebundenen L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$ müssen bei Addition nicht 100% ergeben, da sie unabhängig voneinander ermittelt wurden (s.METHODEN). Aus diesem Grunde haben wir auch auf die Bildung eines Quotienten aus dem Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod verzichtet.

10) Verdrängungsversuche

Dem Serum wurde sowohl markiertes L-Trijodthyronin als auch nicht markiertes L-Trijodthyronin in steigender Konzentration angeboten:

0,2 bis $0,45 \mu\text{Ci}$ L-Trijodthyronin- ^{131}Jod (gleich $0,004$ bis $0,01 \mu\text{g}$ Trijodthyronin / ml) wurden wieder mit $0,06 \text{ m}$ Na-phosphat-Puffer pH 7,4 auf ein Volumen von $0,5 \text{ ml}$ gebracht, so daß die zugesetzte L-Trijodthyroninmenge in der Größenordnung der physiologischerweise vorhandenen L-Trijodthyroninmenge lag und deshalb nicht als eigentliche Spurendosis ("tracer") gelten darf. In Versuch I erfolgte Zusatz von 1 ml Aqua bidest, in Versuch II von $0,8 \text{ ml}$ Aqua bidest plus $0,2 \text{ ml}$ einer Lösung von $1,5 \mu\text{g}$ Trijodthyronin- ^{127}Jod pro ml (das entspricht $0,3 \mu\text{g}$ nicht markiertem Trijodthyronin pro $\sum V = 3,0 \text{ ml}$) und in Versuch III von $1,0 \text{ ml}$ einer Lösung von $1,5 \mu\text{g}$ Trijodthyronin- ^{127}Jod pro ml (das entspricht $1,5 \mu\text{g}$ nicht markiertem Trijodthyronin pro $\sum V = 3,0 \text{ ml}$). Danach

wurden jeweils 1,5 ml Serum zum Inkubationsgemisch pipettiert und das Gemisch wie oben beschrieben inkubiert. Dextran-Gelfiltration, Nachelution mit Normalserum, Fraktionierung, Messung der Radioaktivität und Berechnung der Anteile an sog. freien und proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod erfolgten wie oben beschrieben (Abb. 6).

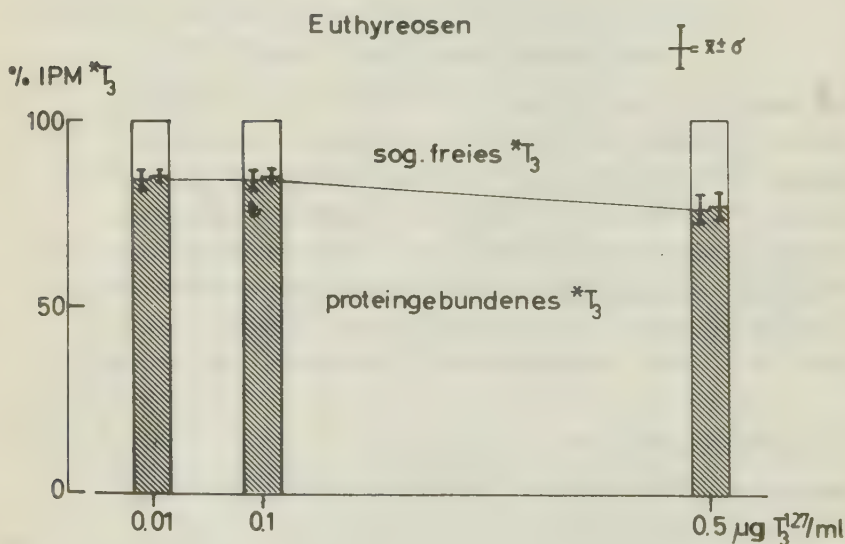


Abb. 6: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin-¹²⁷Jod auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Euthyreosen

Mittelwerte von 27 Euthyreosen mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$), links in jeder Säule für den proteingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an L-Trijodthyronin-¹³¹Jod.

Die beschriebenen Versuche (Abb. 6,7) zeigen den Einfluß einer Übersättigung der Serum-Eiweißkörper mit L-Trijodthyronin- ^{127}Jod auf das Verhältnis des proteingebundenen zum sog. freien L-Trijodthyronin- ^{131}Jod . Umgekehrt konnte in Versuchen, bei denen die Dextran-Gelsäulen mit L-Trijodthyronin- ^{127}Jod beladen wurden, gezeigt werden, daß diese Vorbehandlung den proteingebundenen Anteil des L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$ erniedrigte. Verdrängungsversuche dieser Art wurden jedoch nicht weiter durchgeführt. —

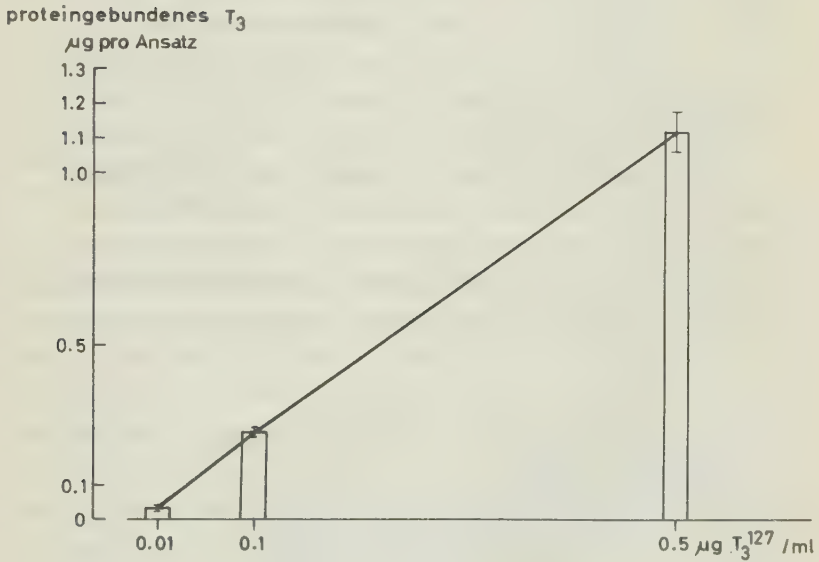


Abb. 7: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin- ^{127}Jod auf die Menge des proteingebundenen L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{X} + \sigma$) des proteingebundenen L-Trijodthyronins in μg pro Ansatz (3 ml) von 27 Eüthyreosen. Mit Hilfe der bekannten L-Trijodthyronin-Konzentration im Inkubationsgemisch wurde die Menge des von 1,5 ml Serum proteingebundenen L-Trijodthyronins errechnet.

L-Trijodthyronin-¹²⁷Jod im Bereich von 0,01 bis 0,5 $\mu\text{g/ml}$ Inkubationsgemisch senkte den proteingebundenen, prozentualen Anteil des "tracer" L-Trijodthyronin-¹³¹Jod (Abb. 6). Wie Abb. 7 zeigt, stiegen in dem gewählten Bereich die tatsächlichen Mengen des proteingebundenen L-Trijodthyronins fast linear. Die Bedeutung dieser Befunde wird später diskutiert.

Vorversuche⁺⁾ hatten bereits gezeigt, daß die Menge des proteingebundenen Trijodthyronins bei Zusatz von steigenden Mengen Trijodthyronin keineswegs asymptotisch einem Grenzwert zustrebt, wie das bei einer einfachen Sättigungskurve zu erwarten gewesen wäre (Tab. 1). Bei diesen Versuchen wurde Serum mit steigenden Mengen Trijodthyronin inkubiert und nach Dextran-Gelfiltration die Trijodthyroninkonzentration im Eluat mit der Jodbestimmung (Cer-Ammonsulfat-Methode nach BARKER, 5) ermittelt. Diese Bestimmungsmethode, die den Vorteil bietet, daß man Trijodthyroninkonzentrationen und nicht nur prozentuale Verteilungen messen kann, war jedoch zu ungenau und umständlich, um sie für die klinische Diagnostik, d.h. für die Bestimmung der Trijodthyroninbindung an Serumproteine zu benutzen. Ferner war störend, daß nur etwa 41% des in einer eingewogenen Trijodthyroninmenge befindlichen Jods mit der Cer-Ammonsulfat-Methode erfaßt wurden. Diese Schwierigkeit war auch BARKER (10) bei seinen Untersuchungen über den Jodnachweis in Papierchromatogrammen von Thyroxin-analogen aufgefallen.

Tab. 1: Bestimmung der proteingebundenen Trijodthyroninmenge mittels der Cer-Ammonsulfat-Methode

Mit der unter METHODEN beschriebenen Jodbestimmung (10, 11) wurde die Menge des durch 1 ml Serum proteingebundenen Trijodthyronins, welches nach Inkubation in 1 : 2 bis 1 : 6 Verdünnung in 0,005 m Phosphatpuffer pH 7,4 mit den angegebenen Trijodthyronin-Konzentrationen und Dextran-Gelfiltration auf Säulen mit 4,2 g Sephadex-G 25 abgetrennt wurde, gemessen. Angegeben sind Mittelwerte und Extremwerte von 8 Versuchen.

⁺⁾ Versuche mit D. SEIBERT

Trijodthyronin-Konzentration m μ g/ml	50	150	783
Gesamtvolumen ml	2	2	6
proteingebundenes Trijodthyronin m μ g	63 (46 - 80)	264 (217 - 335)	1550 (1096 - 2350)
prozentualer Anteil des proteingebundenen Trijodthyronins	63 % (46-80%)	53 % (43-68%)	33 % (19- 50%)

11) ¹³¹Jod-Speicherungstest

Trinkgläser wurden zwei Tage in verd. NaJ-Lösung gelegt, um die Oberfläche mit inaktivem Jod abzusättigen. Damit wurde eine anhaltende Verseuchung der Gläser mit ¹³¹Jod vermieden.

Eine Menge von 10 - 80 μ Ci ¹³¹Jod, je nach Größe der Schilddrüse und Untersuchungsort wurde in ein Trinkglas pipettiert und mit 5 - 10 ml Leitungswasser verdünnt. Dieses Glas wurde unter konstanten geometrischen Bedingungen unter eine Meßsonde (Meßsonde NaJ-Kristall, Zählgerät FH 49) gestellt. Nach Trinken der aktiven Lösung, im folgenden der Kürze halber als "Dosis" bezeichnet⁺⁾ , wurde das Glas abermals mit 20 - 50 ml Leitungswasser ausgespült und vom Patienten getrunken. Die im Glas verbleibende Aktivität wurde erneut gemessen und vom Meßwert des vollen Trinkglases abgezogen, so daß die reelle vom Patienten aufgenommene Impulsrate durch Subtraktion errechnet werden konnte. Die Impulsrate wurde mit einem Schwächungsfaktor (durch Phantommessung errechnet) korrigiert, dessen Größe durch die absorbierenden Schichten (Haut, Fettgewebe etc.) über der Schilddrüse bedingt ist.

Dieser korrigierte Wert wurde als 100 %-Wert allen weiteren Messungen zugrundegelegt. Nach 6, 24 und 48 Stunden, bei besonderer Fragestellung nach 2^h, 4 bzw. 6 Tagen erfolgten Messungen über der Schilddrüse unter konstanten geome-

+) Nicht mit dem in der Radiologie gebräuchlichen Dosis-Begriff zu verwechseln.

trischen Bedingungen. Von der gemessenen Impulsrate wurde der Gewebeleerwert (Impulsrate über dem Oberarm gemessen) subtrahiert. Sie wurde ferner mit dem Abklingfaktor für ^{131}Jod (HWZ 8.14 Tage) korrigiert. Die so ermittelten Impulsraten wurden in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Die Konstanz der Apparateempfindlichkeit wurde jeweils vor Meßbeginn mittels eines Eichstandards geprüft.

Auswertung der ^{131}Jod -Speicherungstests:

Für die Beurteilung wurde die Speicherungshöhe als Ausdruck der Jodraffung und der Kurvenverlauf als Ausdruck des Jodumsatzes gewertet. Im bayrischen Jodmangelgebiet liegen die Speicherungswerte oft sehr hoch (60 - 90 %).

12) Bestimmung von Form, Lage und Größe der Schilddrüse mittels Szintigraphie

Die Patienten lagen in bequemer Rückenlage mit fixiertem Kopf auf einem Untersuchungstisch. Der Meßkopf eines Siemens Nukleographen mit Impulszeit-Analysator fuhr das Halsgebiet meanderförmig ab. Mittels elektronischer Verstärkung wurden Druckmarken entsprechend der Impulsfrequenz auf ein Papier geschrieben. Diese aufgedruckten Impulsmarken entsprechen der Impulsverteilung in der Schilddrüse.

13) Gesamt- ^{131}Jod im Serum nach 48 Stunden

Nach 48 Stunden wurde dem Patienten Venenblut entnommen und 4 ml gegebenfalls 2 ml Serum gewonnen. Die Messung erfolgte im Bohrlochkristall (FH 421/7 II) Zählgerät (FH 49). Der Nullwert der Gläschen wurde subtrahiert. Die Zählraten vom Bohrlochkristall und der Schilddrüsenmeßsonde sind durch Eichmessungen festgelegt, so daß die Werte aufeinander bezogen werden können. Die Angabe erfolgt in % der verabreichten Aktivität pro Liter Serum (Normalwert: bis 0,3 %/l).

14) Trijodthyronin – Suppressions-Test

Bei bestimmten Fragestellungen führten wir den sog. T_3 -Suppressionstest durch. Die Patienten erhielten eine Woche vor Testbeginn und während des Testes 60 – 80 μg T_3 täglich. Manche Autoren (12) geben beim Suppressionstest bis zu 150 μg L-Trijodthyronin täglich, eine Dosis, bei der Nebenwirkungen nicht selten sein dürften. Dann wurde ein ^{131}I -Jod-Speicherungstest wie oben beschrieben durchgeführt. Durch das exogene Hormon erfolgt eine Bremsung der thyreotropen Stimulation der Schilddrüse bei normaler hypophysärer Schilddrüsenregulation. Bei normaler Regulation liegen die Speicherungswerte nach 6^h durchschnittlich unter 50 % der Vergleichswerte der Voruntersuchung.

Zur Diagnostik kompensierter toxischer Adenome erfolgt die Szintigraphie unter T_3 -Belastung. Hierbei wird das gesunde Schilddrüsengewebe ebenfalls ruhig gestellt, während das autonome toxische Adenom unvermindert Radiojod speichert und sich als intensives Impulsfeld darstellt.

15) TSH – Test

Mit der TSH- (Thyroid-Stimulating-Hormone) -Belastung vor erneuter ^{131}I -Jod-Applikation kann man erstens die potentielle Funktionsreserve der Schilddrüse prüfen, z.B. für die Unterscheidung eines primären von einem sekundären Myxoedem. Zweitens gelingt es beim dekompensierten toxischen Adenom das nicht unter endogener TSH-Stimulierung stehende Schilddrüsengewebe wieder zur Jod-Speicherung zu bringen. Erst hiermit ist die Diagnose des dekompensierten toxischen Adenoms gesichert. Normalerweise werden jeweils am Vorabend und am Morgen des Untersuchungstages 50 E TSH (Thyreostimulin der Fa. Organon) i.m. injiziert. In Ausnahmefällen muß länger stimuliert werden.

16) Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB^{127}I)

Methode nach BARKER (5)

Die Serumgewinnung erfolgte wie oben beschrieben. Vorversuche haben gezeigt, daß bei -15°C aufgehobenes Serum bei guter Durchmischung nach dem Wiederauftauen die gleichen PB^{127}I -Werte ergab wie frisch verarbeitetes Serum.

Zur alkalischen Fällung der Serumproteine wurde je 1 ml Serum im Zentrifugenglas mit 7 ml Aqua bidest. verdünnt und mit 1 ml 10% Zinksulfat-Lösung und 1 ml 0,5 N NaOH versetzt. Nach Zentrifugation (10 Min. bei 1800 xg) und Absaugen des Überstandes mit der Wasserstrahlpumpe wurde das Sediment dreimal mit je 10 ml Aqua bidest. gewaschen, d.h. mit dem schon vorher benutzten Glasstab gründlich umgerührt und jeweils wieder zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das gewaschene Sediment wurde mit 1 ml 4 N Na_2CO_3 -Lösung vermischt, der dafür benutzte Glasstab mit den letzten 0,2 ml Na_2CO_3 abgespült. Anschließend wurden die das Sediment enthaltenden Zentrifugengläser im Trockenschrank bei ca. 90°C über Nacht getrocknet. Am nächsten Morgen erfolgte die Veraschung der getrockneten Rückstände im Muffelofen bei 600°C 2 1/2 Stunden lang (ausreichende Sauerstoffzufuhr). Die veraschten Rückstände wurden durch langsamen Zusatz von je 4 ml eines Gemisches von 7 N H_2SO_4 + 2 N HCl (im Verhältnis 1 : 1) und von 4 ml Aqua bidest. sorgfältig aufgenommen. Vorversuche hatten gezeigt, daß Zusatz von H_2SO_4 und HCl im Gemisch oder aufeinanderfolgende Zugabe der beiden Säuren nicht zu unterschiedlichen Werten des PB¹²⁷ führten. Große Sorgfalt ist bei der Zugabe der Säuren jedoch geboten, da davon die Höhe der Jod-Ausbeute in erheblichem Maße abhängt (Ausbeute-Versuche mit ¹³¹Jod markierten Trijodthyronin und Thyroxin).

Nach 10 min. Zentrifugieren (bei 1800 xg) wurden 4 ml des sauren Extraktes entnommen und mit 0,5 ml 0,1 N Na-Arsenit-Lösung (Fa. Merck) versetzt. Nach dreiminütigem Temperatureausgleich im Wasserbad bei 37°C wurden den Proben fortlaufend alle 15 sec. (oder 30 sec.) 0,5 ml einer 0,02 N Cer-Ammonsulfat-Lösung ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) zugesetzt und sofort kräftig umgeschüttelt. Nach 15 min. (oder 12 min.) Inkubation bei 37°C erfolgte die Messung der Extinction bei 405 nm der Proben in 15 sekündigem (oder 30 sec.) Abstand im Photometer Eppendorf. Die Schwächung der Extinction erfolgte durch die jodkatalysierte Reduktion des gelben Ce^{+++} zu farblosen Ce^{++} durch Na-Arsenit (10, 11). Mit Hilfe einer gleichzeitig anzufertigenden Eichkurve mit Kaliumjodid in steigender Konzentration kann man aus der Extinctionslöschung auf die unbekannte Menge proteingebundenen Jods = PB I (Protein Bound Iodine) schließen.

Dabei wurden für die Eichkurve (Abb. 8) 1 ml Aqua bidest., bzw. KJ-Standard (Blindwert, 0,02 bis 0,1 μg Jodid pro ml) mit einem ml 2 N Na_2CO_3 und 2 ml eines Gemisches von 7 N H_2SO_4 und 2 N HCl (1 : 1) versetzt und an diesen 4 ml die Jodbestimmung wie für die unbekannten Proben beschrieben durchgeführt. Die Standardlösungen wurden alle 14 Tage erneuert. Für jede Jodbestimmung wurde eine neue Eichkurve angefertigt. Die Streubreite der Einzelwerte ließ es uns ratsam erscheinen, jede Bestimmung des PB^{127}I als Dreifachbestimmung durchzuführen.

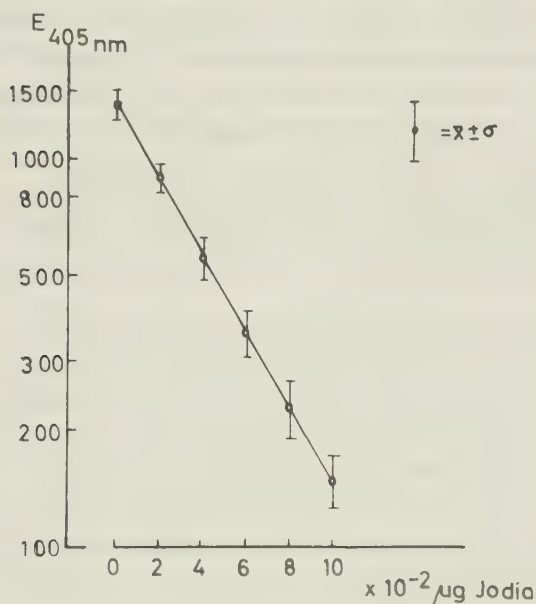


Abb. 8: Jodid-Eichkurven zur Bestimmung des PB^{127}I

Herstellen der Eichkurven und ihre Anwendung zur Bestimmung des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}(\text{PB}^{127}\text{I})$ s. METHODEN. Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) von 30 Bestimmungen.

Berechnung:

Der dem Extinctionswert zugehörige Jodid-Wert wird auf der Abszisse der Eichkurve (Semilogarith.-Papier) aufgesucht, mit zwei multipliziert (da nur 4 ml des zur Extraktion der Asche verbrauchten 8 ml Säure-Wasser-Gemisches für die Bestimmung genommen wurden) und mit 100 (1 ml Serum) multipliziert, um einen Prozentwert zu erhalten, da das PB I üblicherweise in $\mu\text{g } \%$ angegeben wird.

17) Statistische Methoden

Die Berechnung von Mittelwerten ($\bar{x}$) und der Standardabweichung $\sigma = \sqrt{\text{Varianz}}$ erfolgte nach üblichen statistischen Methoden (13). Als Normalbereiche gelten Toleranzbereiche ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit (13). Bei Korrelationskoeffizienten von $-0,5 < r < +0,5$ gelten 2 Parameter als korreliert (13).

Die technische Assistenz von Frau D. SEIBERT und Frau E. SAMBAUER und die Anfertigung eines Teiles der Darstellungen durch Herrn BESTLER waren mir eine große Hilfe.

ERGEBNISSE

1) Zur Methode der Bestimmung des PB^{127}I nach BARKER

Die Bestimmung des proteingebundenen ^{127}I -Jods mittels alkalischer Veraschung nach BARKER (5) ist ein jahrelang in die klinische Schilddrüsenfunktionsdiagnostik eingeführtes Verfahren. Es handelt sich um eine Modifikation von älteren Verfahren (6, 14), die sich in unseren Händen nach geringfügigen Abänderungen als empfindliches Verfahren von guter Reproduzierbarkeit bewährt hat. Die Methode empfiehlt sich besonders, wenn in einem Laboratorium sehr große Zahlen von Bestimmungen des PB^{127}I durchgeführt werden müssen und die Automation noch nicht zur Verfügung steht (15). Gegenüber dem Verfahren mit saurer Veraschung des Serums und Destillation des Jods (16, 17, 18) zeichnet sie sich durch den Vorteil aus, technisch einfacher zu sein. Nach unserer Erfahrung liegen die nach BARKER (5) ermittelten PB^{127}I -Werte im Durchschnitt etwas höher als die nach SPITZY et al (17) ermittelten Werte. Wir haben den Eindruck, daß die Vollständigkeit der Destillation des Jods nicht immer gewährleistet ist.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren der alkalischen Veraschung ist, wie bereits erwähnt, auf die gründliche Säureextraktion nach der Veraschung zu achten. Versuche, bei denen ^{131}I -Jod markiertes Thyroxin (Farbwerke Hoechst) dem Serum von zwei euthyreoten Patienten vor der alkalischen Proteinfällung (Vierfachbestimmungen) zugesetzt wurde, zeigten (Tab. 2), daß 39,5% der eingesetzten Radioaktivität in dem zur Jodbestimmung verwandten 4 ml des sauren Extraktes der veraschten (Muffelofen 600°C) Proteinsedimente wieder zu finden waren. Der Rest des Extraktes (4 ml) und die Asche enthielten 63,5 % der Radioaktivität. Das zeigt einmal, wie wichtig das sorgfältige Umrühren bei Zufuhr des Säuregemisches zum veraschten Rückstand ist und ferner, daß durch die offene alkalische Veraschung (600°C) kein Jodverlust am Thyroxin- ^{131}I Jod entsteht. KUTZIM (19) hat berichtet, daß nach dieser Veraschung Na^{131}I vollständig wieder gefunden wurde.

Tab. 2: Ausbeute an Radioaktivität bei Zusatz von Thyroxin-¹³¹Jod zu Serum
bei der PB¹²⁷I-Bestimmung mittels offener alkalischer Veraschung

I	eingesetzte IPM	27957	100 %
II	IPM 4 ml Säure-Extrakt	11012	39,5%
III	IPM in restl. 4 ml Säure-Extrakt + Asche- Rückstand	17729	63,5%
IV	Summe IPM II + III	28741	103 %

Bei der üblichen Verwendung von 4 ml Säure-Extrakt für die Jodbestimmung liegt die Ausbeute für das aus Thyroxin stammende Jod also bei $2 \times 39,5 \% = 79 \%$. Die Werte stimmen mit den in der Literatur auch für die saure Veraschung (mit und ohne Destillation) angegebenen Werten etwa überein (6, 17).

In entsprechenden Vorversuchen wurde dem Serum Trijodthyronin-¹³¹Jod (Radio-Thybon, Farbwerke Hoechst) zugesetzt. Dabei wurden von der eingesetzten Radioaktivität etwa 60 % (gegenüber ca. 80 % beim Thyroxin-¹³¹Jod) im sauren Extrakt der veraschten Serumproteine gefunden. Das ist vermutlich der Ausdruck der gegenüber Thyroxin deutlich geringeren Proteinbindung des Trijodthyronins im Serum (vgl. unten beschriebene Dextran-Gelfiltrationsversuche).

Die beschriebene Methode zur PB¹²⁷I-Bestimmung ist wegen ihrer hohen Empfindlichkeit extrem anfällig gegen Jod-Verunreinigungen. Diese in der Literatur häufig beschriebene Tatsache hat zuletzt auch uns veranlaßt, alle mit der PB¹²⁷I-Bestimmung zusammenhängenden Arbeiten in einem eigenen dafür reservierten Laboratorium durchzuführen. Wenn auf Grund der Ergebnisse der Jodbestimmungen der Verdacht auf das Vorliegen von Jodverunreinigungen auftaucht, so besteht

nach unseren Erfahrungen eine relativ einfache Suchmethode: Man trägt Proben der verdächtigen Lösungen auf Filterpapier auf und besprüht diese nach Art eines spot-tests mit 1%-iger Palladium-Chlorid-Lösung. Bei Vorliegen von Jodid entsteht ein dunkelbrauner Fleck.

Eine weitere in manchen Fällen sinnvolle Modifikation der $PB^{127}I$ -Bestimmung ist dadurch gegeben, daß die jodkatalytische Reduktion des Ce^{IV} durch Arsenige Säure durch Zusatz von 0,5 ml 5% Bruzinsulfat (in 5% H_2SO_4) nach der Inkubationszeit von 12 oder 15 Minuten abgebrochen werden kann. Der entstehende orange-rötliche Farbkomplex war 20 - 40 min. nach Zusatz des Bruzinsulfats relativ stabil, bzw. zeigte nur eine langsame Zunahme der Farbintensität; die Extinction wurde ebenfalls bei 405 nm abgelesen. Die nach dieser Modifikation ermittelten $PB^{127}I$ -Werte (Dreifachbestimmungen) stimmten bei 30 untersuchten Seren (Hypothyreosen, Euthyreosen und Hyperthyreosen) mit den mittels der üblichen Technik ermittelten Werten gut überein. Gegenüber der unter METHODEN beschriebenen Technik (genügend schnelle Ablesung der Extinction) erbringt diese Modifikation jedoch keinen Zeitgewinn.

2) Zur Bestimmung des proteingebundenen und sog. freien Anteils des L-Tri-jodthyronin- ^{131}I Jods mittels Dextran-Gelfiltration

Bei der Inkubation von L-Trijodthyronin- ^{131}I Jod mit Serum und anschließender Dextran-Gelfiltration, wie im methodischen Teil beschrieben, erhält man bei Anwendung der "Chromatopart"-Technik (s.o.) einen ersten Radioaktivitätsgipfel (Abb. 3). Dieser Gipfel enthält im gezeigten Beispiel 81,4 % der aufgetragenen Gesamtaktivität und entspricht offensichtlich dem proteingebundenen L-Tri-jodthyronin- ^{131}I Jod, das auf Grund des größeren Molekulargewichtes der Serumproteine ohne retiniert zu werden die Dextran-Gelsäule passiert (4,7,9). Die Proteinbestimmung nach der LOWRY-Methode (8) zeigte, daß der Elutionstyp der Serumproteine und die Radioaktivität des ersten Gipfels identisch war (Abb. 4).

Abb. 3 zeigt weiter, daß nach einem kurzen Intervall ein zweiter Radioaktivitätsgipfel erscheint. Dieser Gipfel wurde sowohl bei Dextran-Gelfiltration von mit Serum inkubierten L-Trijodthyronin- ^{131}I Jod als auch bei Dextran-Gelfiltration von

eiweißfreier L-Trijodthyronin- ^{131}J od-Lösung eluiert, also unabhängig von den Proteinbindungsvorgängen. Er erscheint genau an der Stelle, wo Na ^{131}J mit und ohne vorherige Inkubation mit Serum eluiert wurde. Danach handelt es sich bei dem zweiten Gipfel um freies ^{131}J odid (2,3,4,9). Bei unseren Beobachtungen, die sich über ein Jahr erstreckten, war die Höhe des zweiten Gipfels keineswegs bei allen Chargen des Radio-Thybon[®] vom Alter der Lösung abhängig.

Wird L-Trijodthyronin- ^{131}J od ohne Inkubation mit Serum auf eine Dextran-Gelsäule aufgetragen und mit Phosphatpuffer eluiert (Abb.5), so erscheint ein I. und II. Gipfel. Beim I. Gipfel könnte es sich um nicht adsorbiertes L-Trijodthyronin- ^{131}J od oder Verunreinigungen handeln (0,9 % der IPM der aufgetragenen Gesamtaktivität). Der II. Gipfel dieses Versuches ist mit 6,1 % der IPM der Gesamtaktivität freies ^{131}J odid. Wiederholtes Nachwaschen mit jeweils 0,5 ml Normalserum (s. METHODEN) einer Säule, auf die L-Trijodthyronin- ^{131}J od ohne vorherige Inkubation mit Serum aufgetragen wurde, zeigte, daß nach der ersten Elution 85,5 %, nach der zweiten Elution 98,1 % und nach der dritten Elution 99,7 % des an die Dextran-Gelsäule adsorbierten L-Trijodthyronin- ^{131}J ods entfernt waren (Abb.5, zweite Hälfte).

Abb. 3 (zweite Hälfte) zeigt, daß nach Dextran-Gelfiltration mit Phosphatpuffer das auf der Säule verbliebene sog. freie L-Trijodthyronin- ^{131}J od durch Elution mit 2 ml Normalserum (s.METHODEN) vollständig gewonnen werden kann, unabhängig davon, wieviel proteingebundenes L-Trijodthyronin ^{131}J od schon vorher filtriert worden war.

In weiteren Vorversuchen wurde ein Serum-Vorlauf vor der Dextran-Gelfiltration des üblichen Inkubationsgemisches von L-Trijodthyronin- ^{131}J od und Serum durchgeführt. Auch hiermit konnte gezeigt werden, daß die Methode des Nachwaschens mit Serum gut geeignet ist, die Dextran-Gelsäulen zu regenerieren (9) und keinen Einfluß auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J od hat.

Weitere Versuche zeigten, daß Säulen von ($h = 10\text{ cm}$, i.D. = 0,6 cm; 0,57 g Sephadex G-25 fine) und ($h = 10\text{ cm}$, i.D. = 1,2 cm; 2,26 g Sephadex G-25 fine) keine genügende Trennung des I. Gipfels (proteingebundenes L-Trijodthyronin- ^{131}J od) vom II. Gipfel (freies ^{131}J odid) erbrachte. Bei Verwendung

von weniger als 1,5 g Sephadex G-25 fine in den von uns üblicherweise benutzten Säulen war die Trennung des proteingebundenen L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$ vom $^{131}\text{Jodid}$ ebenfalls ungenügend.

Bei Dextran-Gelfiltration mit 0,01 m TRIS (Tris-hydroxymethyl)aminomethan) - HCl-Puffer pH 7,4 und 0,01 m Na-phosphat-Puffer pH 7,4 fand sich kein Unterschied des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod (Tab. 3).

Tab. 3: Einfluß von verschiedenen Puffern auf die L-Trijodthyroninbindung

	proteingebundenes T_3 - 131	sog. freies T_3 - 131
Phosphatpuffer	84,3 %	17,6 %
TRIS-HCL-Puffer	84,4 %	17,5 %

Nach einem Puffervorlauf von drei Gelbettvolumina hat weiterer stundenlanger Puffervorlauf keinen Einfluß auf die Serumproteinbindung des L-Trijodthyronins.

Schließlich fanden wir eine gute Reproduzierbarkeit beim gleichen Patienten, sowohl für die einfachen Bestimmungen des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod als auch für die Verdrängungsversuche (s. METHODEN).

3) Abhängigkeit des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin von der Dextran-Gelmenge

Untersucht wurde die Veränderung der proteingebundenen bzw. freien Anteile des L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$ bei Variation der Säulengröße und Dextran-Gelmenge. Abb. 9 zeigt, daß der prozentuale Anteil des proteingebundenen L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$ mit steigender Dextran-Gelmenge deutlich abnimmt. Dem entsprechend steigt der Anteil des sog. freien, d.h. des an das Dextran-Gel gebundenen L-Trijodthyronin- $^{131}\text{Jods}$.

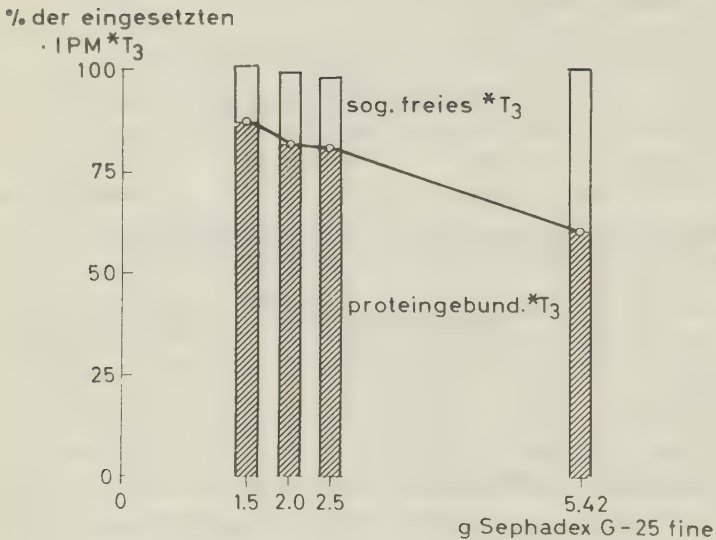


Abb. 9: Abhängigkeit der L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Proteinbindung von der
Dextran-Gelmenge

Die Dextran-Gelfiltration erfolgte auf Säulen gleichen Kalibers mit Variation der Dextran-Gelmenge nach Inkubation von L-Trijodthyronin-¹³¹Jod mit Serum. Messung der Radioaktivität und Berechnung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod wie unter METHODEN beschrieben.

Aus diesem Versuch folgt, daß mit der Methode eigentlich nicht das freie bzw. proteingebundene L-Trijodthyronin bestimmt wird. Vielmehr handelt es sich um eine Kompetition von Dextran-Gel und Serumweißkörpern um das vorhandene L-Trijodthyronin. Dabei wird bei Steigerung der Dextran-Gelmenge den Serumweißkörpern offensichtlich bereits gebundenes L-Trijodthyronin entzogen. Das kompetitive Verhalten bezüglich der Trijodthyroninbindung von Serumproteinen

und Dextran-Gel konnte auch bei einem Versuch gezeigt werden, bei dem auf gleich großen Säulen ($h = 23$ cm, i.D. = 1,2 cm) mit gleichen Dextran-Gelmengen (5,2 g Sephadex G-25 fine) Inkubationen von "t r a c e r"-Dosen L-Trijodthyronin- 131 Jod mit 1,0 bzw. 3,0 ml Serum in 6,0 ml Gesamtvolumen filtriert wurden. Es waren 31 % bzw. 70 % des eingesetzten L-Trijodthyronin- 131 Jods proteingebunden. Bei gleichen Dextran-Gelmengen wurde ein erheblich größerer Anteil des L-Trijodthyronin- 131 Jods von Dextran-Gel gebunden, bzw. den Proteinen von 1 ml Serum entzogen als das bei den Proteinen von 3 ml Serum der Fall war.

4) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Euthyreosen

Alle in dieser Arbeit angegebenen Diagnosen ergaben sich aus der Berücksichtigung des klinischen Aspektes und aller zur Verfügung stehenden Laboratoriumsmethoden. Tab. 4 gibt eine Übersicht über 27 von uns untersuchte euthyreote Patienten. Analysiert man als erstes die 131 Jod-Speicherungsteste, so zeigt es sich, daß sich die Tests in drei verschiedene Speicheringstypen einteilen lassen.

Tab. 4: Einzelwerte der 131 Jod-Speicherung, des proteingebundenen 127 Jods und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- 131 Jod bei Euthyreosen

Technik zur Durchführung der 131 Jod-Speicherungsteste und deren Berechnung und Befundung, die Bestimmung des proteingebundenen 127 Jods (PB 127 I) und die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- 131 Jod in den angegebenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen wie unter METHODEN angegeben. Dargestellt sind Einzelwerte der oben angegebenen Bestimmungen bei 16 normalen und 5 jodaviden Euthyreosen und 6 Euthyreosen mit beschleunigtem Jodumsatz. Soweit bestimmt, waren die routinemäßig untersuchten Werte der BKS, des Serumgesamtweißes, der Elektrophoresen und -Gesamtcholesterine, wenn nicht anders bemerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert.

Einmal fanden sich zehn Fälle mit normalem Speicherungsverlauf, d.h. einer Jodraffung (Anstieg der Kurve), die im Mittel 6 Stunden nach ^{131}Jod -Gabe 37 % Dosis betrug (Standardabweichung = 16 % Dosis) und innerhalb von 48 Stunden keinen Abfall der Speicherungskurve, sondern einen weiteren Anstieg der Speicherungswerte bis auf 49 ± 16 % Dosis ($\bar{x} \pm \sigma$) erkennen ließ (Abb. 10, 11 unten).

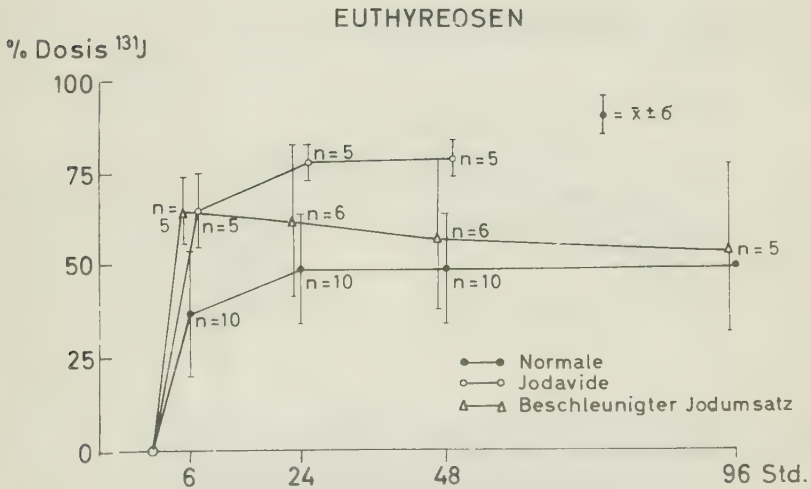


Abb. 10: Mittelwerte mit der Standardabweichung der ^{131}Jod -Speicherung bei normalen (●—●) und jodaviden (○—○) Euthyreosen und Euthyreosen mit beschleunigtem Jod-Umsatz (△—△)

Dargestellt sind die Mittelwerte mit der Standardabweichung σ von 10 normalen und 5 jodaviden Euthyreosen und von 6 Euthyreosen mit beschleunigtem Jodumsatz.

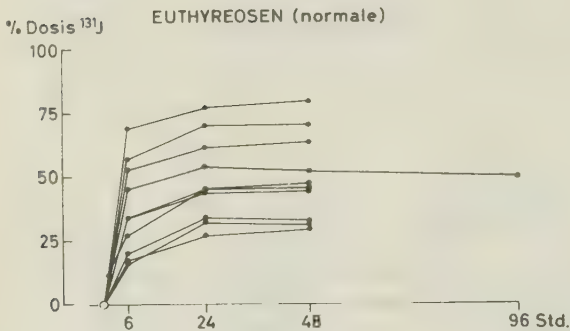
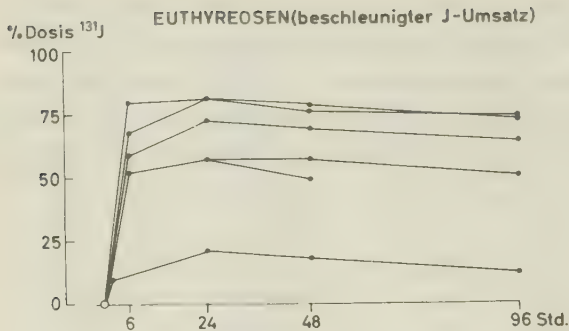


Abb. 11: Einzelwerte der ^{131}I Jod-Speicherung bei normalen Euthyreosen
(unten) und Euthyreosen mit beschleunigtem Jod-Umsatz (oben)

Dargestellt sind Einzelwerte von 10 normalen Euthyreosen (unten) und von 6 Euthyreosen mit beschleunigtem Jod-Umsatz (oben).

Zweitens zeichnete sich eine Gruppe von sechs euthyreoten Patienten ab, die einen beschleunigten Radiojodumsatz zeigten. Nach sechs Stunden waren $65 \pm 9\%$ Dosis ($\bar{x} \pm \sigma$) und nach 48 Stunden $58 \pm 21\%$ Dosis gespeichert (Abb. 11, oben). Neben dem beschleunigten Jodumsatz erkennt man hier gleichzeitig eine steilere Jodraffung. Bei der einen Kurve mit den ungewöhnlich niedrigen

Speicherungswerten (Par. Do.A., Tab. 4) handelte es sich um einen älteren Patienten mit einer Struma permagna, die wie das Szintigramm zeigte, nur noch wenige funktionstüchtige Areale besaß und deshalb nur wenig ^{131}Jod speicherte. Bei der "drohenden" Hypothyreose (s.u.) ist der beschleunigte Jodumsatz als Kompensationsfolge zu deuten. Bei Euthyreosen mit beschleunigtem Jodumsatz ist das ^{131}Jod im Serum nach 48^{h} (normal bis 0,3 % Dosis/1, Tab. 4) . Dieser Befund zeigt ebenfalls den beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatz wie er bekanntlich auch bei Hyperthyreosen gefunden wird.

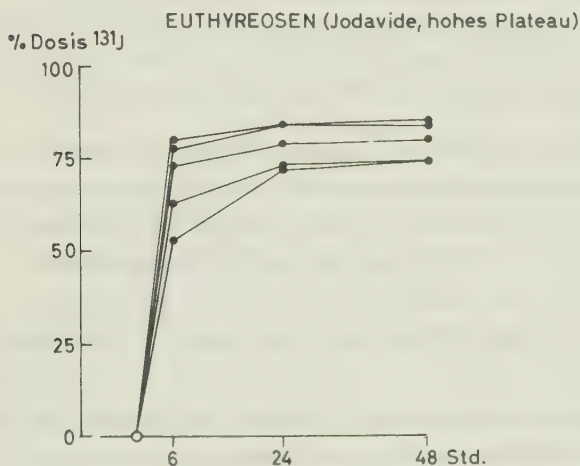


Abb. 12: Einzelwerte der ^{131}Jod -Speicherung bei 5 jodaviden Euthyreosen

Abb. 10, 12 zeigen eine dritte Gruppe mit fünf Euthyreosen. Es handelt sich um sogenannte jodavide Euthyreosen mit hohen Plateaukurven, d.h. mit einer deutlich gesteigerten Jodraffung (nach sechs Stunden: 65 ± 10 % Dosis) und einem plateauförmigen Kurvenverlauf (nach 24^{h} : 78 ± 5 % Dosis und nach 48^{h} : 79 ± 5 % Dosis). In Abb. 10 sind diese Befunde zusammengefaßt: Dargestellt

sind die Mittelwerte mit der Standardabweichung σ . Man erkennt trotz der geringen Patientenzahl und der damit verbundenen großen Streuung der Einzelwerte die deutlich differenten Speicherungstypen dieser drei Gruppen.

Mit der Bestimmung des proteingebundenen ^{127}Jod nach BARKER (5,6) besitzen wir eine weitere wichtige Methode für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.

In Tab. 4 liegen die $\text{PB } ^{127}\text{I}$ -Werte zwischen $2,8 \mu\text{g } \%$ und $7,4 \mu\text{g } \%$ ohne typische Verteilung in den einzelnen euthyreoten Gruppen. Der Mittelwert des $\text{PB } ^{127}\text{I}$ aller bisher untersuchten Euthyreosen ($n = 175$) betrug $5,2 \mu\text{g } \%$, die Standardabweichung $\sigma = 1,05 \mu\text{g } \%$ und der Normalbereich ($\bar{x} + k_3 \cdot \sigma = \text{Toleranzbereich ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit}$) reichte von $3,2 \mu\text{g } \%$ bis $7,2 \mu\text{g } \%$. Ein $\text{PB } ^{127}\text{I}$ -Wert lag bei "über $20 \mu\text{g } \%$ " (Pat.Sch.S., Tab. 4); hierbei handelt es sich um eine Erhöhung durch exogenes Jod (s.u.) nach einer Angiographie oder eher noch um eine einfache Jodverseuchung des Serums, wofür die normalen Speicherungswerte beim ^{131}Jod -Speicherungstest sprechen.

Die angeführten Untersuchungsmethoden eignen sich im Idealfall gut zur Aufklärung einer normalen oder pathologischen Schilddrüsenfunktion. Eine Reihe von Störfaktoren, von denen das exogene Jod in Form von Jodsalzen, jodhaltigen Medikamenten und vor allem von Kontrastmitteln und der Jodmangel andererseits, erschweren, wie schon nach Auswertung dieser ersten Ergebnisse klar erkenntlich ist, die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mittels der klassischen Methoden.

Mit der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod mit Hilfe der Dextran-Gelfiltration (2,3,4,9) erhielten wir ein neues Verfahren für die klinische Schilddrüsendiagnostik. Betrachten wir zunächst die Ergebnisse bei den 27 untersuchten euthyreoten Patienten im Vergleich mit den Radiojodspeicherungstesten und den $\text{PB } ^{127}\text{I}$ -Werten (Tab. 4, Abb. 6). Die Mittelwerte mit der Standardabweichung σ berechneten wir aus allen drei euthyreoten Gruppen ohne Aufteilung nach dem ^{131}Jod -Speicherungstyp, da wir eine besondere Verteilung in den einzelnen Gruppen nicht feststellen konnten. Für die auf der Abszisse (Abb. 6) aufgetragenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen ergaben sich die folgenden Mittelwerte (Tab. 5) mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) (oben) und Normalbereiche $\bar{x} + k_3 \cdot \sigma$ (unten):

Tab. 5: Mittelwerte und Normalbereiche für sog. freies und proteingebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Euthyreosen

	T ₃ µg/ml	0,01	0,1	0,5
$\bar{x} \pm \sigma$	%proteingebundenes T ₃ - ¹³¹ Jod	84,17 $\pm$ 2,76 n=39	83,73 $\pm$ 2,91 n=27	76,23 $\pm$ 4,0 n=26
	%sog. freies T ₃ - ¹³¹ Jod	14,76 $\pm$ 2,13 n=43	15,38 $\pm$ 2,14 n=28	22,69 $\pm$ 3,74 n=26
$\bar{x} \pm k \cdot \sigma$	%proteingebundenes T ₃ - ¹³¹ Jod	89,65-78,69	89,55-77,91	84,22-68,25
	%sog. freies T ₃ - ¹³¹ Jod	10,54-18,98	11,11-19,65	15,22-30,16

Bei den physiologischen Schwankungen von Patient zu Patient hat sich im allgemeinen eine gute Reproduzierbarkeit der Einzelbeobachtungen (Tab. 4) ergeben. Es sei schon jetzt betont, daß der Übergang zum hypothyreoten Funktionszustand (s.u.) fließend ist (Abb. 22,23).

So ist z.B. die Patientin Gu.M. (Tab. 4) nach der Bestimmung des PB¹²⁷I und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod noch gerade unter die nach dem Radiojodspeicherungstest normalen Euthyreosen einzuordnen. Der klinische Aspekt ließ ebenso wie das Serumgesamtcholesterin von 252 mg % eher eine leichte Unterfunktion vermuten. Für die Beurteilung gibt hier letztlich der normale ¹³¹Jod-Speicherungstest den Ausschlag. Berücksichtigt man in diesem Fall die Verdrängungsversuche, so zeigt sich, daß das zugesetzte nicht markierte L-Trijodthyronin den proteingebundenen Anteil des L-Trijodthyronin-¹³¹Jods deutlich vermindert, was wiederum gegen eine Unterfunktion spricht. Darauf wird bei den Hypothyreosen noch genauer eingegangen.

Der entgegengesetzte Fall ist die Patientin Sch.S. (Tab. 4). Nach den Ergebnissen des ¹³¹Jod-Speicherungstestes und der PB¹²⁷I-Bestimmung kann eine Hyperthyreose nicht ausgeschlossen werden. Hier stützen wir uns für die Diagnose auf

die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Tri-jodthyronin-¹³¹Jod. Es zeigten sich trotz exogener Jodzufuhr auch im Verdrängungsversuch euthyreote Bindungsverhältnisse. Die Diagnose des toxischen Adenoms muß nach der Definition nicht in jedem Fall mit einer Schilddrüsenüberfunktion einhergehen (s. DISKUSSION). So waren die Patientinnen Ba.G. und Sp.A. trotz der szintigraphischen Diagnose "toxisches Adenom" euthyreot. Analysiert man ferner die von uns routinemäßig bestimmte Blutchemie, wie BKS, Serum-Elektrophorese, - Gesamteiweiß und - Gesamtcholesterin, so ergibt sich folgendes: der Mittelwert mit der Standardabweichung σ der Serumgesamteiweiße (Refraktometer-Methode) aller untersuchten Euthyreosen ist $7,99 \pm 0,27$ g% ($n=22$). Die BKS schwankte zwischen $1/3$ und $14/25$. Dieser Befund ist nicht verwunderlich, wenn man berücksichtigt, daß die BKS von vielen Faktoren abhängig ist und unsere Patienten nur nach ihrem Schilddrüsenfunktionszustand ausgewählt wurden. Der Mittelwert mit der Standardabweichung σ des Serumgesamtcholesterins betrug $197,14 \pm 45,7$ mg% ($n=21$). Die Serumelektrophoresen wurden ausgewertet, um wesentliche Dysproteinämien auszuschließen. Es ist bekannt, daß in Fällen schwerer Hypoproteinämie die $PB^{127}I$ -Werte erniedrigt und bei Dysproteinämie die L-Trijodthyronin-Bindungskapazität verringert ist. Unter diesen Umständen werden also auch diese klinisch-diagnostischen Methoden unzuverlässig. Der Patient Do.A. (Tab. 4) zeigt diese Tatsache: Der dysproteinämische Patient hat ein gerade noch normales $PB^{127}I$, wie es zu der klinisch für möglich gehaltenen Hypothyreose paßt, und andererseits eine Prozentzahl von proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod, die an der unteren Grenze des Normalbereiches liegt, so daß man jedenfalls eher an eine leichte Überfunktion denken würde.

Nach den vorliegenden Zahlen der untersuchten Patienten besteht keine Korrelation zwischen dem Serumgesamteiweiß und dem sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod und zwischen dem Serumgesamteiweiß und dem $PB^{127}I$. Die Werte für $PB^{127}I$ und sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod schienen für Euthyreosen zunächst einigermaßen korreliert zu sein (Abb. 13). Der berechnete Korrelationskoeffizient (r) ergab einen Wert von $-0,158$, was definitionsgemäß einer nicht korrelierten Beziehung entspricht.

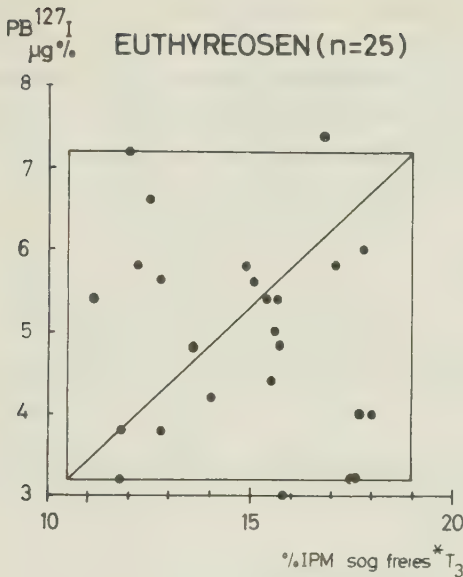


Abb. 13: Beziehung zwischen dem sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod (Abszisse) und dem proteingebundenen ¹²⁷Jod (Ordinate) bei Euthyreosen

Dargestellt ist die Beziehung des sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jods und des proteingebundenen ¹²⁷Jods bei 25 Euthyreosen. Ferner ist der Normalbereich beider Bezugswerte und die Verbindungslinie der unteren mit der oberen Grenze eingetragen.

5) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Hyperthyreose

Wie Tab. 6 zeigt, unterteilen wir die Patienten mit hyperthyreoter Funktionslage der Schilddrüse in zwei Gruppen: Hyperthyreosen (z.T. mit bereits erfolgter Therapie) und toxische Adenome. Abb. 14 und 15 zeigen den Unterschied in der ¹³¹Jod-Speicherung der beiden Gruppen sechs Stunden nach ¹³¹Jodgabe fand sich für Hyperthyreosen eine mittlere ($\bar{x} \pm \sigma$) Speicherung von $72,35 \pm 25,6\%$ Dosis (n=14) und für toxische Adenome von $54,25 \pm 9,9\%$ Dosis (n=4). Man erkennt deutlich den steileren Anstieg der Speichungskurve als Ausdruck der

gesteigerten Jodraffung bei Hyperthyreosen gegenüber toxischen Adenomen. Ferner ist der intrathyreoidale Jodumsatz (Kurvenabfall) bei den hier untersuchten Hyperthyreosen größer als bei toxischen Adenomen: 96 Stunden nach ^{131}J Jodgabe fand sich für Hyperthyreosen eine mittlere ($\bar{x} \pm \sigma$) Speicherung von $51,83 \pm 14,0\%$ Dosis ($n=12$) und für toxische Adenome von $40,75 \pm 9,6\%$ Dosis ($n=4$).

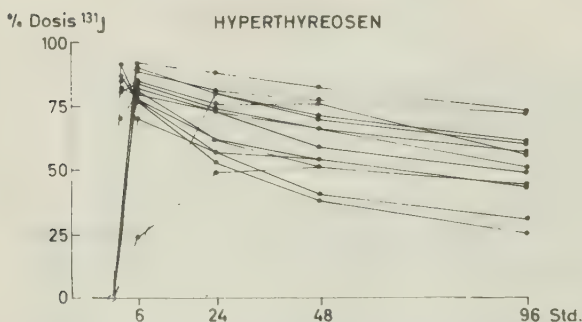
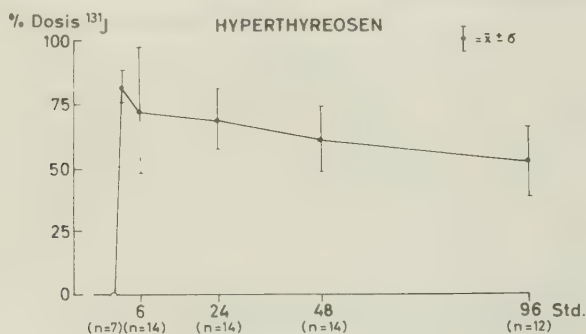


Abb. 14: Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit der Standardabweichung (oben) der ^{131}J Jod-Speicherung bei 15 Hyperthyreosen

Tab. 6: Einzelwerte der ^{131}J Jod-Speicherung, des proteingebundenen ^{127}J Jods und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J Jod bei Hyperthyreosen

Technik zur Durchführung der ^{131}J Jod-Speicherungsteste, deren Berechnung und Befundung, die Bestimmung des proteingebundenen ^{127}J Jods (PB^{127}I) und die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J Jod in den oben angegebenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen wie unter METHODEN angegeben. Dargestellt sind Einzelwerte der oben aufgeführten Bestimmungen bei 9 Hyperthyreosen, 7 Hyperthyreosen trotz Therapie und 5 toxischen Adenomen. Soweit bestimmt, waren die routinemäßig untersuchten BKS, Serumgesamteiweiße, -Elektrophoresen und -Gesamtcholesterine, wenn nicht anders bemerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert.

Basis	Geschl. Gruße	131-Jod-Schilddrüse 2h 24h 48h 96h	Gesamt-131-Jod in Serum nach 48h (Dosis/1)	Irradiation thyreoid Suppression	Sintigramm	Struma	23/27 Jug	L 2 r d o b y r o m i n 131-Jod		Bemerkungen
								geb. 24h	geb. 48h	
Si.F. 58 ♂	-	-	nicht gesamt	-	-	-	11,6	73,0 24,6	-	-
Ir.A. 45 ♀	-	91 77 53 38 25	4,3	-	epistolar Struma	Struma diffusa	13,4	67,8 24,0 65,8 36,5	61,3 45,6	Benignes Knochentumor
Se.A. 44 ♀	55	- 84 74 66 57	2,2	-	Knoten epistolar. Isp.-Muster	Kleine Struma	17,4	52,8 38,5 52,9 35,1	64,3 48,4	Benignes Knochentumor
Sp.H. 44 ♀	-	82 85 - - -	-	-	Isp.-Muster	Struma bes. rez.	über 20	50,8 48,8 48,8 42,1	43,2 -	Jodsalz 1
Ha.H. 30 ♀	56	- 92 88 82 73	0,9	-	epistolar rez. Schilddrüse	Struma diffusa	13,8	69,8 28,8 67,9 33,2	56,2 45,1	-
Ho.R. 59 ♂	172	77 76 62 51 44	3,1	-	benig. Isp.-Muster li. cranial sin. Isp.	Struma nodosa bilaterale	8,8	75,5 22,5 75,9 23,7	67,0 33,2	Benignes Knochentumor
Wi.P. 9 ♀	35	87 78 62 54 -	4,6	-	benig. großes Isp.-Muster	Struma magna	12,0	57,8 42,8 53,8 47,0	47,4 53,0	Benignes Knochentumor
So.M. 42 ♀	56	85 90 80 71 61	2,6	-	benig. Isp.-Muster rez. Isp. rez. rez.	Struma nodosa	13,4	70,0 29,0 69,9 28,9	64,8 31,0	-
El.M. 24 ♀	46	70 82 73 66 51	1,6	-	benig. no. Isp.- Muster	-	16,0	69,0 28,3 69,5 30,8	63,3 34,8	-
Wi.E. 56 ♀	-	- 80 73 59 49	2,5	neg.	li. noduläre Struma Isp.-Muster	-	7,4	73,7 24,4 68,2 25,2	63,5 33,3	Benignes Knochentumor
Pl.M. 68 ♀	70	- 89 80 70 60	3,3	-	li. epistolar Isp.- Muster	-	9,2	72,3 24,7 66,0 33,8	51,5 48,2	Benignes Knochentumor
Sch. 52 ♀	56	81 84 76 76 96	1,4	-	sym. epistolar rez. rez. rez.	Struma diffusa	18,0	59,1 37,8 61,1 38,6	42,4 57,4	Benignes Knochentumor
Br.E. 57 ♂	162	- 70 57 54 43	1,6	-	rez. Isp. rez. rez. Isp. rez. rez.	Struma nodosa	18,6	48,1 47,8 48,2 49,3	47,2 52,8	Benignes Knochentumor
Se.M. 63 ♀	37	- 81 77 72	0,6	-	rez. Isp. rez. rez. Isp. rez. rez.	Struma nodosa	(2,2)	74,6 24,1 68,2 25,2	63,5 33,3	Benignes Knochentumor
Kn.P. 58 ♀	55	- 78 57 46 31	3,5	-	benig. rez. rez. Muster	Struma diffusa	12,8	64,2 35,0 62,6 36,5	61,3 43,3	Benignes Knochentumor
Da.M. 44 ♀	46	- 24 49 51	0,24	-	rez. Isp. rez. rez. Muster	Struma nodosa	über 20	77,2 20,2 75,9 21,9	67,2 31,2	Benignes Knochentumor
21.P. 62 ♀	158	- 55 57 50 -	-	neg.	rez. Isp. rez. rez. Muster	Struma nodosa	8,4	77,3 18,2 85,8 18,4	83,0 22,7	Benignes Knochentumor
Se.H. 68 ♂	64	- 48 41 33 31	1,9	-	li. rez. rez. rez. Muster	-	14,2	54,3 39,6 60,0 40,2	56,8 45,3	Benignes Knochentumor
Ha.M. 55 ♀	-	- 70 73 60 55	1,7	neg.	rez. rez. rez. Muster	Knoten rez.	9,2	70,7 26,3 71,0 30,4	61,6 36,2	Benignes Knochentumor
Gl.L. 56 ♀	78	- 44 51 54 44	0,7	-	rez. rez. rez. Muster	Struma nodosa	4,6	76,1 22,0 79,3 21,2	69,1 27,4	Benignes Knochentumor
Gr.L. 52 ♀	161	- - 14 28 33	-	-	verdichtete u. veränderte Struma	Struma nodosa	9,4	75,8 25,2 75,0 26,5	65,5 35,3	Benignes Knochentumor

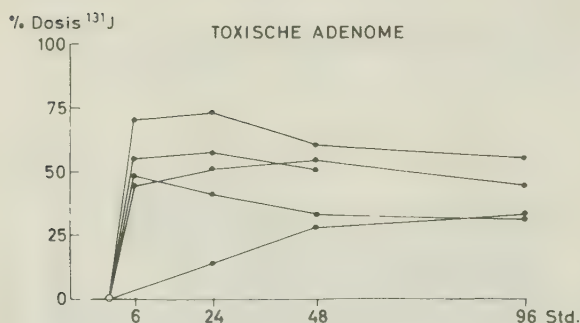
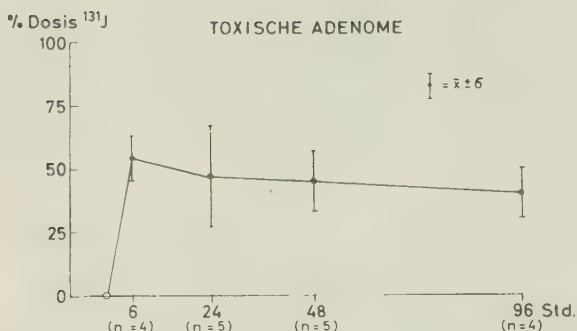


Abb. 15: Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit der Standardabweichung (oben) der ^{131}I Jod-Speicherung bei 5 toxischen Adenomen

Das Gesamt- ^{131}I Jod im Serum 48 Stunden nach ^{131}I Jodgabe ist ein weiteres Zeichen des beschleunigten Umsatzes: $2,39 \pm 1,2$ % Dosis/1 gegenüber $1,6 \pm 1,1$ % Dosis/1.

Steile Jodraffung, beschleunigter Jodumsatz und eine Erhöhung des Gesamt- ^{131}I Jods im Serum nach 48^h wurden nach unseren Untersuchungen zwar meist bei Hyperthyreosen gefunden, sie sind jedoch gleichfalls bei Euthyreosen mit beschleunigtem Jodumsatz zu finden. Umgekehrt beobachteten wir einzelne eindeutige Hyperthyreosen mit völlig normaler ^{131}I Jod-Speicherung. Verläßt man sich deshalb in

der klinischen Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen nur auf diese Untersuchungen, so sind Fehlschlüsse unvermeidbar. Verfolgt man den Kurvenverlauf einzelner Patienten (vgl. Tab. 6: Sp.H., Ha.H., Ki.E., Sch.I., Br.E. und Gi.I.), so muß noch etwas weiteres berücksichtigt werden. Man erkennt nämlich, daß aus den anfänglichen Meßergebnissen ($2^h, 6^h, 24^h$) oft noch nicht der typische hyperthyreote Kurvenverlauf ersichtlich war. Üblicherweise wurde deshalb vor allem bei unklaren Fällen die Messung der Speicherung mindestens bis auf 96 Stunden ausgedehnt.

In der Gruppe der toxischen Adenome fanden sich auch zwei Patienten, die sehr niedrige ^{131}I -Jod-Speicherungswerte aufwiesen. In der Anamnese dieser Patienten fanden wir Anhaltspunkte für eine durchgeführte Jodmedikation (Jodsalze etc.). Man muß deshalb vermuten, daß es sich hier um exogene Speicherungsdepressionen handelte.

Das proteingebundene ^{127}I -Jod reichte bei den Hyperthyreosen von $7,4 \mu\text{g}\%$ bis "über $20 \mu\text{g}\%$; das der toxischen Adenome von $4,6 \mu\text{g}\%$ bis $14,2 \mu\text{g}\%$.

Der Mittelwert für das PB^{127}I von 41 früher beobachteten eindeutigen Hyperthyreosen lag bei $12,36 \mu\text{g}\%$ mit der Standardabweichung $3,82 \mu\text{g}\%$, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß die Hyperthyreosen nicht einer normal verteilten Bevölkerung entsprechen (13). Der eine erniedrigte PB^{127}I -Wert von $2,2 \mu\text{g}\%$ ist vermutlich auf eine thyreostatische Therapie mit Favistan[®] (1-Methyl-2-mercaptoimidazol) zurückzuführen. Extrem hohe Werte des PB^{127}I (über $20 \mu\text{g}\%$) sind immer verdächtig auf exogene Jodzufuhr. Wir fanden bei unseren Patienten in der Anamnese gelegentlich diese Angabe, die dann u.U. eine unerwartet niedrige ^{131}I -Jod-Speicherung erklärten (z.B. Tab. 6, Pat.Da.M.).

Vergleichen wir diese Werte mit der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}I -Jod (Tab. 6 und 7, Abb. 16):

Tab. 7: Mittelwerte und Standardabweichung für sog. freies und proteingebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Hyperthyreosen und toxischen Adenomen

	$T_3 \mu g/ml$	0,01	0,1	0,5
Hyperthyreosen	%proteingeb. T_3 - ¹³¹ J	65,26±9,0 n=24	62,13±9,5 n=24	56,13±8,5 n=23
	%sog. freies T_3 - ¹³¹ J	32,91±9,4 n=25	33,39±12,8 n=24	43,5±7,8 n=22
Toxische Adenome	%proteingeb. T_3 - ¹³¹ J	72,44±8,0 n=7	75,21±8,6 n=7	68,89±9,5 n=7
	%sog. freies T_3 - ¹³¹ J	24,91±6,8 n=7	25,97±7,4 n=7	32,8±7,7 n=7

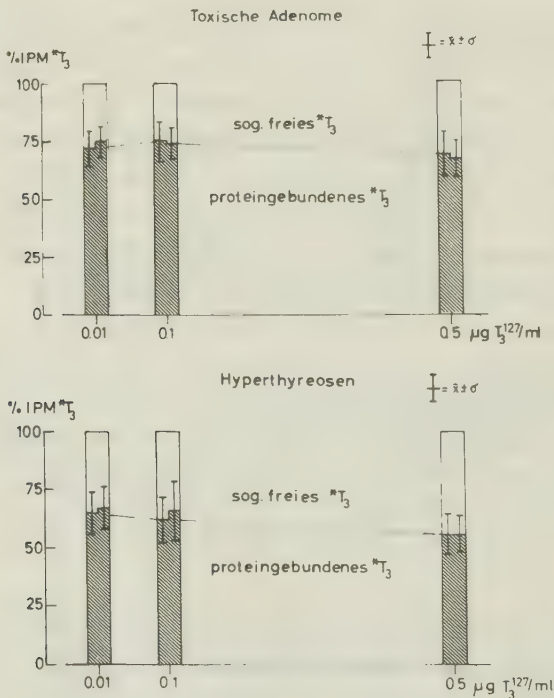


Abb. 16: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin-¹²⁷Jod auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei toxischen Adenomen (oben) und Hyperthyreosen (unten)

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung von 5 toxischen Adenomen (oben) und 15 Hyperthyreosen (unten), links in jeder Säule für den protein- gebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an L-Trijodthyronin-¹³¹Jod.

Auch hier erkennt man den Unterschied zwischen Hyperthyreosen und toxischen Adenomen. Die Erhöhung des Anteiles an sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod im Vergleich zur Euthyreose (Tab. 5) ist bei den Hyperthyreosen im Mittel ausgeprägter als bei den toxischen Adenomen. Es ist erwähnenswert, daß in die Gruppe der toxischen Adenome, wenn man von der Patientin Gi.I. (Tab. 6) absieht, nur Patienten aufgenommen wurden, bei denen das PB¹²⁷I und die Klinik eine echte Überfunktion der Schilddrüse annehmen ließen. Die szintigraphische Diagnose des toxischen Adenoms trifft vor allem beim sog. kompensierten toxischen Adenom gelegentlich Fälle, bei denen lediglich ein gegenüber dem umgebenden Schilddrüsengewebe überaktiver Knoten und keine "Thyreotoxikose" vorliegt.

Unsere routinemäßig durchgeführten Laboratoriumsuntersuchungen ergaben: Die BKS lag bei Hyperthyreosen im Bereich von 2/4 bis 30/45 und bei toxischen Adenomen im Bereich von 6/11 bis 37/80. Bei den hohen BKS-Werten handelte es sich um elektrophoretisch gesicherte Dysproteinämien. Der Mittelwert mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) des Serumgesamteiweißes betrug für Hyperthyreosen $7,38 \pm 0,97$ g% (n=10) und für toxische Adenome $7,91 \pm 0,23$ g% (n=4). Bei den Hyperthyreosen erkennt man eine leichte Erniedrigung der Serumeiweißwerte gegenüber den Euthyreosen (s.o.), was man vielleicht auf den allgemein beschleunigten Stoffwechsel bei Hyperthyreosen zurückführen kann. Der Mittelwert mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) des Serumgesamtcholesterins ergab für Hyperthyreosen $159,1 \pm 41,0$ mg% (n=11) und für toxische Adenome $207,8 \pm 37,4$ mg% (n=4). Die Cholesterinwerte überlappen sich deutlich mit denen der Euthyreosen (s.o.), der Mittelwert liegt allerdings niedriger. Auch von VIGIER (12) fand die Cholesterinwerte der hyperthyreoten Patienten nur im Mittel erniedrigt. Als diagnostisches Hilfsmittel hat diese Untersuchung gerade bei den Hyperthyreosen deshalb eine sehr geringe Bedeutung. Trägt man die PB¹²⁷I-Werte einmal gegen den proteingebundenen Anteil des L-Trijodthyronin-¹³¹Jods (Abb. 17 oben), zum anderen gegen den Anteil des sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jods (Abb. 17 unten) auf, so ergab sich in beiden Fällen eine Korrelation. Der Korrelationskoeffizient (r) betrug -0,81, bzw. +0,79.

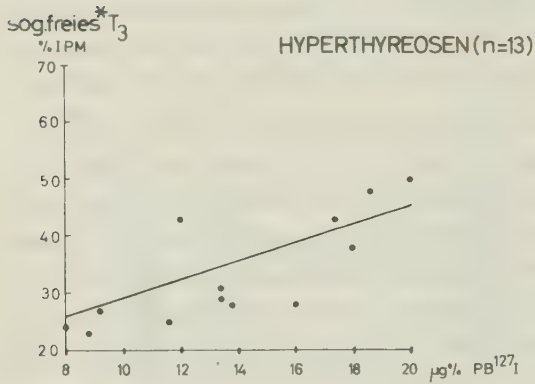
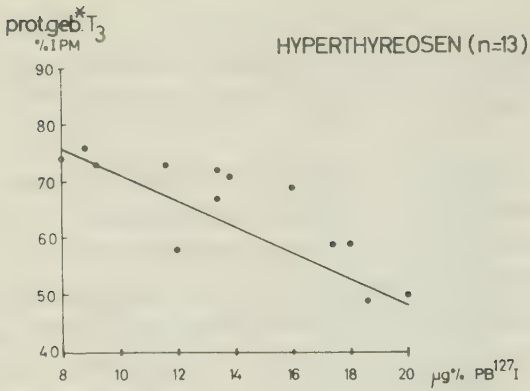


Abb. 17: Beziehungen zwischen dem proteingebundenen ^{127}I Jod (Abszissen)
und dem Anteil an proteingebundenem (oben) und sog. freien L-Tri-
jodthyronin- ^{131}I Jod (unten) bei 13 Hyperthyreosen

Die Berechnung der Regressionsgeraden und der Korrelationskoeffizienten erfolgte nach (13).

6) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik der Hypothyreose

Tab. 8 zeigt die 17 von uns untersuchten Patienten. Analysiert man die ^{131}Jod -Speicherungsteste (Abb. 18), so ergaben sich im Mittel deutlich verminderte ^{131}Jod aufnahmen. Sechs Stunden nach ^{131}Jod gabe fand sich für Hypothyreosen eine mittlere ($\bar{x} \pm \sigma$) Speicherung von $10,0 \pm 3,3$ % Dosis. Die 24^{h} und 48^{h} -Werte waren meist etwa gleich hoch wie die 6^{h} -Werte, die Mittelwertkurve (Abb. 18, oben) läßt jedoch ein leichtes Ansteigen erkennen. Die Speicherungswerte des Patienten Wa. H. (Tab. 8) sind bei den Abbildungen nicht berücksichtigt. Es handelt sich dabei um eine enorm gesteigerte Jodraffung mit hohem plateauförmigen Verlauf. Zum Ausschluß einer Jodfehlverwertung, bzw. eines Peroxydasemangels wurden 120 mg Na-Perchlorat (Irenat[®]) 24^{h} nach ^{131}Jod gabe verabreicht. Der bei einem Peroxydasemangel zu erwartende Radioaktivitätsabfall über der Schilddrüse blieb aus. Bei der ausgeprägten Struma, der hohen Jod-Speicherung, dem niedrigen proteingebundenen ^{127}Jod und der hohen L-Trijodthyronin- ^{131}Jod -Proteinbindung konnte eine andere Form einer Jodfehlverwertung nicht ausgeschlossen werden. Die letzteren Untersuchungsmethoden sprechen vielleicht für einen funktionell hypothyreoten Zustand. Bei drei dieser Patienten (Tab. 8, Er.K., Sch.A. und Pe.L.) fanden wir ebenfalls keine hypothyreoten Speicherkurven. Es bestand zwar eine gewisse Verzögerung der Jodaufnahme, der weitere Kurvenverlauf war jedoch normal. Die unten folgenden Untersuchungen ließen uns hier jedoch Hypothyreosen diagnostizieren.

Tab. 8: Einzelwerte der ^{131}Jod -Speicherung, des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod bei Hypothyreosen

Technik zur Durchführung der ^{131}Jod -Speicherungsteste, deren Berechnung und Befundung, Bestimmung des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ (PB¹²⁷) und die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod in den angegebenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen s. METHODEN. Dargestellt sind Einzelwerte der oben aufgeführten Bestimmungen bei 17 Hypothyreosen. Soweit bestimmt, waren die routinemäßig untersuchten BKS, Serumgesamtweiße und -Elektrophoresen, wenn nicht anders bemerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert. Der mit der eckigen Klammer versehene Patient wurde bei der Errechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung eliminiert (s.Text).

HYPOTHYREOSEN

Name	Gebohrtes Jahr	131Jod-Gebohrung 2h 6h 24h 48h 96h	Thyrop- tropin- Test	Skintigram	Struma	2h ¹²⁵ I µg	L. T. r. i. d. t. h. y. r. o. i. d. n. - 131Jod			Gesamt- Cholesterin in Serum µg	Anmerkungen
							Abb.	Abb.	Abb.		
W.D. 10 d	130	10 14 20 19	-	-	Struma nodosa	2,6	80,5 15,8	82,9 14,1	87,4 -	329	primäres Myxödem
K.A. 62 g	134	- 0,7 17 13	-	epiglott. Adenoiden ohne Späterhebung	-	3,1	86,5 14,4	85,8 15,4	76,5 17,4	344	vor 9 Jahren Struma-Resekt. Cholelithiasis Hypoparathyre- mie 1945
K.A. 42 d	-	- 15 25 20	-	11-Jm. gr. dichter Imp.-Bild, re. keim. Imp.	-	0,8	85,0 12,5	83,8 15,2	77,2 21,2	280	Zustand nach Strumitis
G.P. 60 g	122	- 11 21 22	-	monitöreres Imp.- Bild	-	2,0	80,1 10,5	86,5 10,4	76,8 10,2	356	Zust. n. 13Jod-Th. u. eubiot. Infektion d. Schilddrüse
K.P. 20 g	165	- 6,1 2,7	-	Imp.-Formierung in Op.-Geb., lob. pyram. angedeutet	-	1,2	32,2 8,7	- -	82,5 13,6	282	13Jod-Th. u. Op. 1952 bei malignem Strumakarzinom, 1953 Substitution 50 mg Thyron/Tag
W.B. 51 g	154	- 2,0 4,0 5,1	-	Strumapapillen Bild- ung, lob. vergrößert	-	3,0	91,5 0,1	89,6 0,7	87,5 11,9	262	Substitution 50 mg Thyron/Tag
K.A. 40 g	165	- 9,3 16 16	-	re. supracard. Mark- strich gr. Imp.-Bild	-	1,2	32,5 11,4	84,4 12,8	87,2 13,0	293	Myxödem nach Strumaresektion 1940
K.A. 52 g	165	- 1,3 6,4 6,4	-	li. re. keim. Imp. lob. pyram. angedeutet	-	-	87,9 10,5	90,2 9,6	84,5 13,1	-	Myxödem nach Strumaresektion
H.M. - 0	-	- nicht gemacht	-	-	-	0,6	30,4 0,2	- -	80,2 20,6	-	ambulator Patientin
K.A. 32 d	170	- 30 53 55 45	-	unversch. brenn. sym. Imp.-Bild	-	3,6	89,0 11,0	88,4 11,4	79,5 16,5	-	Endophthalmos mit subh. Hypopar- athyreose, Myxödem
D.C. 40 g	70	- 4,1 9,3 12	-	unversch. Imp.-Bild einer gr. Schilddr.	Struma diffusa	Über 20	89,6 10,6	88,6 10,6	86,2 15,1	353	vor 5 Tagen Cholelithographie
K.A. 56 d	167	17 20 46 54	-	-	-	1,0	87,7 11,6	86,2 11,8	84,8 16,2	196	Strumaresektion 1925
K.A. 14 d	160	85 94 89	-	ausgedehnte Struma diffusa, lob. vergrößert	Struma juven. parva nodosa	2,2	87,8 13,7	91,4 11,6	81,6 19,3	174	Jodschilddrüse, 7 nach 24h Strumaresektion, 1945 Kurven- nach in Radiojodtest
K.A. 57 g	76	- 30 49 52	-	li.-seitiges blühend. eig. Strumaresektiv	Struma nodosa	2,8	89,9 9,8	87,0 9,8	91,0 10,7	265	Strumaresektion 1955, Kropftherapie
K.A. - d	-	- 5 3	-	-	-	-	91,6 0,4	- -	80,6 10,6	-	ambulator Patient
K.A. 45 g	172	- 2,4 3,7 3,9	-	-	leichte Struma	2,2	91,2 9,6	87,6 11,9	89,6 11,6	234	Strumaresektion 1954, 13Jod-Th. 1961, Ambulator, op. ad. Thyron/Tag
K.P. 65 d	170	- 2,4 4 5	-	re. 20 gr. Imp.-Bild, li. keim. Imp.	Struma nodosa	6,2	87,2 14,1	- -	86,6 14,9	534	Strumaresektion, Hypoparathyreose, 200 mg Thyron/Tag, 1945 Strumaresektion, Thyrop. Therapie

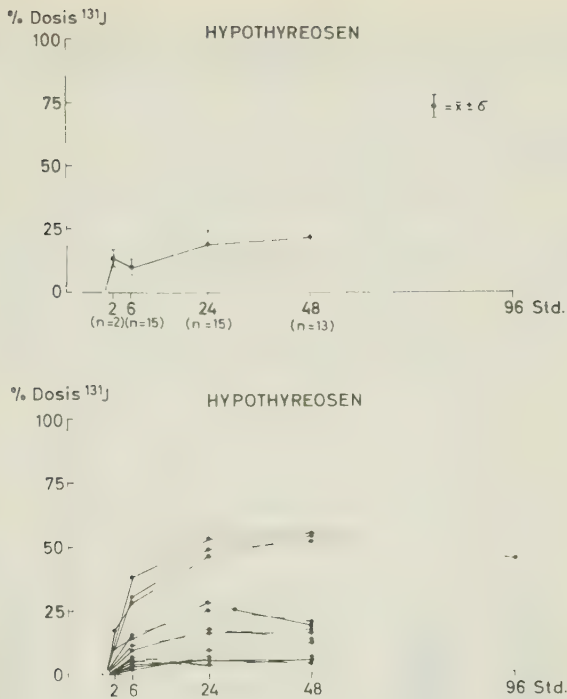


Abb. 18: Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit der Standardabweichung (oben) der ^{131}I Jod-Speicherung bei 15 Hypothyreosen

Der Mittelwert mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ von 40 früher untersuchten Hypothyreosen (Abb. 22) betrug $2,33 \pm 0,97 \mu\text{g}\%$. Ein Einzelwert von "über $20 \mu\text{g}\%$ " (Üb.C., Tab. 8) ist auf eine exogene Jodzufuhr z.B. als Folge einer Cholecystographie fünf Tage vor der Blutentnahme zurückzuführen. Die Höhe des $\text{PB } ^{127}\text{I}$ von Fr.F. (Tab. 8; $6,2 \mu\text{g}\%$) ist ebenfalls zu erklären. Er dürfte als Folge der Verabreichung von Thyreoida sicca erhöht sein.

Die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod ergab bei Hypothyreosen folgende Ergebnisse (Abb. 19 und Tab. 9):

Tab. 9: Mittelwerte und Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) für sog. freies und protein-
gebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Hypothyreosen

T ₃ µg/ml	0,01	0,1	0,5
%proteingebun- denes T ₃ - ¹³¹ J	88,82±2,3 n=19	86,47±2,1 n=14	84,58±5,0 n=19
% sog. freies T ₃ - ¹³¹ J	10,88±2,2 n=19	10,93±2,2 n=15	15,43±3,5 n=18

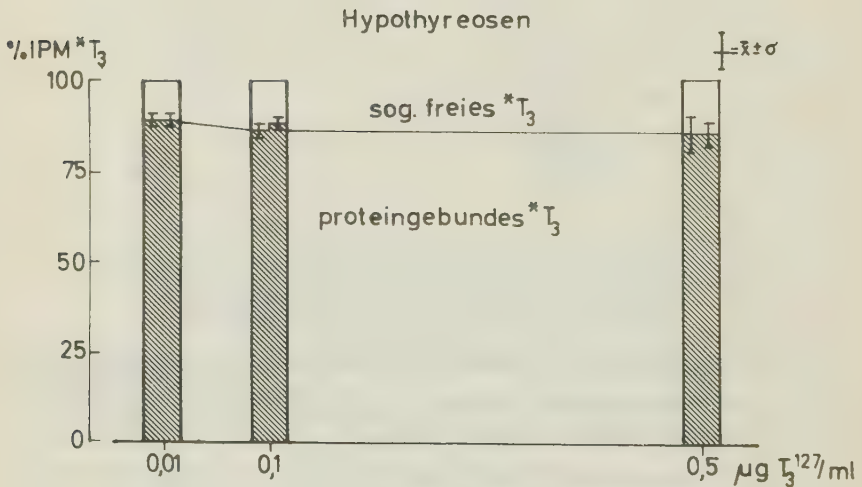


Abb. 19: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin-¹²⁷Jod auf das Verhältnis
von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei
Hypothyreosen

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung von 17 Hypothyreosen,
links in jeder Säule für den proteingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil
an L-Trijodthyronin-¹³¹Jod.

Zwei Befunde sind bemerkenswert. Erstens ist das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod nicht sehr verschieden von dem der Euthyreosen. Zweitens ist die mit dem Zusatz von nicht markiertem L-Trijodthyronin zu erwartende Verdrängung des proteingebundenen markierten Hormons gering. Auf beide Ergebnisse wird weiter unten eingegangen.

Von den übrigen Laboratoriumsuntersuchungen lagen die BKS zwischen 2/4 und 34/60, das Serumgesamtweiß betrug $8,34 \pm 0,75$ g% ($n=10$, $\bar{x} \pm \sigma$), ein gegenüber den Hyperthyreosen ($7,38 \pm 0,97$ g%) und Euthyreosen ($7,99 \pm 0,27$ g%) deutlich erhöhter Wert. Der Anteil der β -Globuline war mit $14,21 \pm 1,23$ % ($n=12$, $\bar{x} \pm \sigma$) von dem Wert der Euthyreosen $14,02 \pm 1,17$ % ($n=22$, $\bar{x} \pm \sigma$) nicht unterschieden, im Gegensatz zu gelegentlich aufgestellten Behauptungen. Das Serumgesamtcholesterin der Hypothyreosen lag im Mittel ($\bar{x} \pm \sigma$) bei $308,66 \pm 83,0$ mg% ($n=12$). Während man bei Hyper- und Euthyreosen den Cholesterin-Befund wegen der Überlappung in diesen Gruppen für die Diagnose praktisch nicht verwerten kann, gilt die Erhöhung des Cholesterins bei Hypothyreosen als typisch. Untersucht man die Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod einerseits und dem proteingebundenem ¹²⁷Jod andererseits, so ist bei der geringen Anzahl der von uns beobachteten Fälle keine Korrelation zwischen beiden Parametern nachweisbar. Die scheinbare Korrelation zwischen $PB^{127}I$ und sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod (Abb. 20) läßt sich mathematisch nicht verifizieren. Der Korrelationskoeffizient betrug nur $+0,36$.

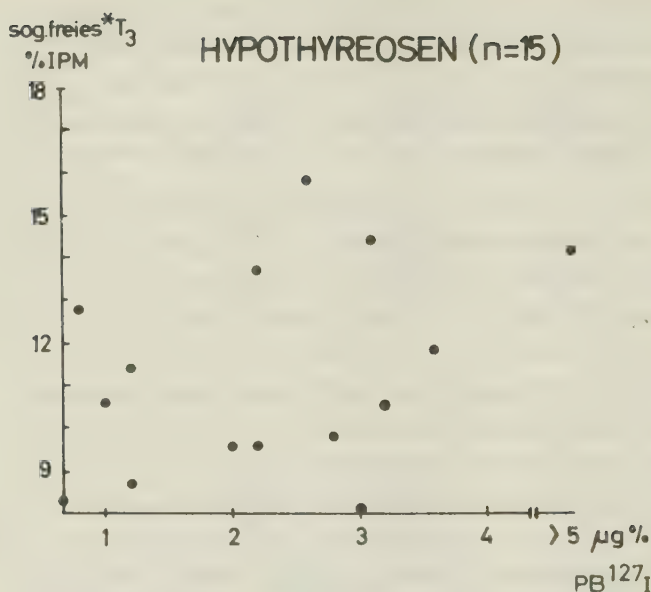


Abb. 20: Beziehung zwischen dem sog. freien L-Trijodthyronin- ^{131}Jod (Ordinate) und dem proteingebundenen ^{127}Jod (Abszisse) bei 15 Hypothyreosen

7) Vergleich der verschiedenen Verfahren der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Fassen wir die bisherigen Untersuchungen zusammen und fragen nach dem Gewinn für die klinische Schilddrüsenfunktionsdiagnostik durch die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod .

Zuerst sei die Problematik des ^{131}Jod -Speicherungstestes besprochen. Abb. 21 zeigt nochmal die erniedrigte Jodaufnahme bei Hypothyreosen, sowie die gesteigerte Jodaufnahme und den beschleunigten Jodumsatz bei Hyperthyreosen. Wie erwähnt, zeigten nicht alle Hyperthyreosen im ^{131}Jod -Speicherungstest den beschleunigten Jodumsatz. Die Euthyreosen sind mit einem Stern versehen, da es sich um ausgewählte Normalfälle handelt. Bei unseren euthyreoten Patienten

waren wie schon erwähnt in etwa der Hälfte der hier untersuchten Fälle ein beschleunigter Jodumsatz oder eine sog. hohe Plateaukurve zu finden (vgl. Abb. 10).

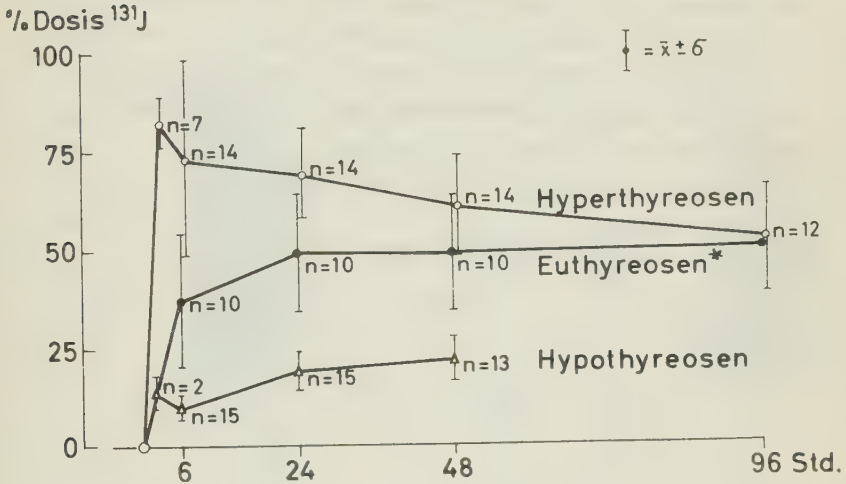


Abb. 21: Mittelwerte mit der Standardabweichung der ¹³¹Iod-Speicherung bei Hyperthyreosen (○—○), Euthyreosen* (●—●) und Hypothyreosen (△—△)

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung von 15 Hyperthyreosen, 15 Hypothyreosen und 10 Euthyreosen. Bei den Euthyreosen wurden die Fälle mit Jodavidität und beschleunigtem Jod-Umsatz (vgl. Abb. 10) nicht berücksichtigt.

Bekanntlich muß man in München, ebenso wie in anderen Jodmangelgebieten, mit besonderen Schwierigkeiten für den ¹³¹Iod-Speicherungstest rechnen, wie das z.B. die durchschnittlich höhere Jodaufnahme bei den Euthyreosen zeigt. In diesen Fällen ist man für die Diagnose auf andere Verfahren angewiesen. Eine weitere zur Verfügung stehende Methode ist die Bestimmung des proteingebundenen ¹²⁷Jods. Die Differenzen der Mittelwerte ($\bar{x}$) der PB ¹²⁷I-Werte der euthyreoten und hyperthyreoten und hypothyreoten und euthyreoten Patientengruppen sind signifikant verschieden ($p < 0,001$). Die Normalbereiche (Toleranzbereiche ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit, $\bar{x} + k_3 \cdot \sigma$, $\beta_p = 0,95$, vgl. 13) der ge-

nannten Gruppen überlappen jedoch, wobei zu berücksichtigen wäre, daß Hyperthyreosen und Hypothyreosen keine normalverteilten Gruppen darstellen, so daß die Berechnung eines "Normalbereiches" eigentlich nicht berechtigt ist: Hypothyreosen $2,33 \pm 1,93 \mu\text{g}\%$, Euthyreosen $5,21 \pm 2,06 \mu\text{g}\%$ und Hyperthyreosen $12,36 \pm 7,58 \mu\text{g}\%$. Abb. 22 zeigt, daß nur zwei Werte des PB^{127}I der Hyperthyreosen in den nach üblichen statistischen Methoden (s.o.) ermittelten Normalbereich fallen. Hypothyreosen und Euthyreosen da gegen lassen sich oft auf Grund der PB^{127}I -Werte nicht differenzieren.

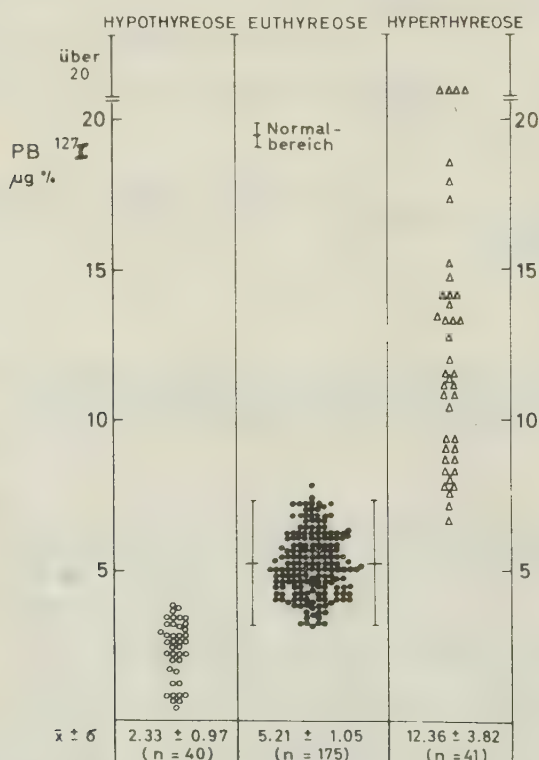


Abb. 22: Verteilung von Einzelwerten des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ (PB^{127}I) bei Hypothyreosen, Euthyreosen und Hyperthyreosen

Alkalische Serum-Proteinfällung, Waschung, Trocknung und Veraschung des Sediments und Jodbestimmung am veraschten Rückstand (Methode nach BARKER) s. "METHODODEN". Dargestellt sind Einzelwerte und Mittelwerte mit der Standardabweichung von 40 Hypo-, 175 Eu- und 41 Hyperthyreosen. Bei den Euthyreosen ist außerdem der Normalbereich (13) eingezeichnet.

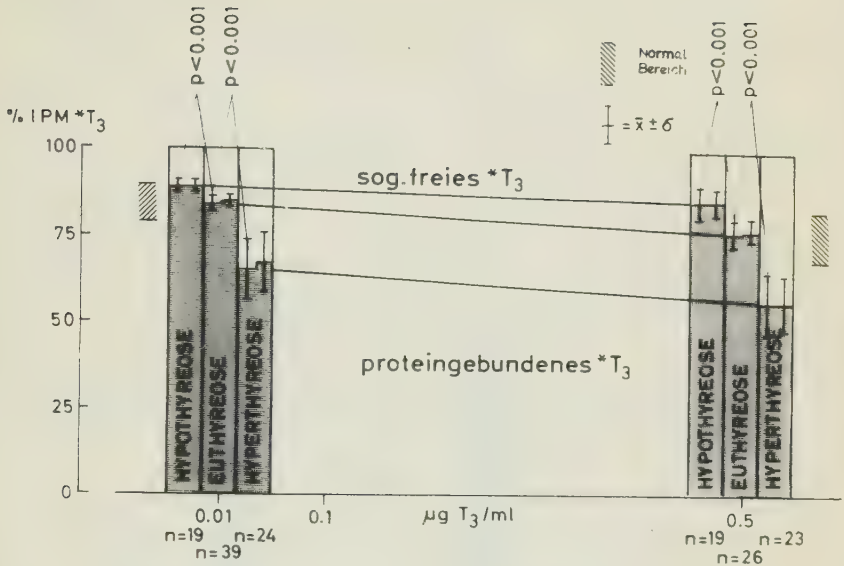


Abb. 23: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin-¹²⁷Jod auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Hypothyreosen, Euthyreosen und Hyperthyreosen

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung von 17 hypothyreoten, 27 euthyreoten und 15 hyperthyreoten Patienten; links in jeder Säule für den proteingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an L-Trijodthyronin-¹³¹Jod. Außerdem ist die Signifikanz der Differenzen der Mittelwerte jeweils für die Vergleichspaare Hypothyreose - Euthyreose und Euthyreose - Hyperthyreose und der Normalbereich für die Euthyreosen eingezeichnet. Die Werte für "n" ergaben sich zum Teil aus Mehrfachbestimmungen gleicher Seren.

Abb. 23 zeigt vergleichend das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Hyperthyreosen, Euthyreosen und Hypothyreosen. Bei Zusatz kleinster Mengen L-Trijodthyronin-¹³¹Jod als "tracer" (s.METHODEN) sind die Mittelwertdifferenzen für sog. freies und proteingebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Hyperthyreosen und Euthyreosen, sowie bei Euthyreosen und Hypothyreosen signifikant. Für Hyperthyreosen gilt, daß der Bereich der einfachen

Standardabweichung von dem Normalbereich der Euthyreosen (s. Tab. 5) deutlich getrennt ist. Nur die Werte eines Falles von "kompensiertem toxischen Adenom" mit einer etwas fraglichen Hyperthyreose (Patientin Zi.F., Tab. 6) fielen in den Normalbereich. Dagegen fallen die Mittelwerte bei Hypothyreosen und 12 von 20 Werten für proteingebundenes und 11 von 20 Werten für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod noch in den Normalbereich der Euthyreosen (vgl. Tab. 8). Durch die beschriebenen Verdrängungsversuche (s. METHODEN) erreichten wir eine bessere Differenzierung von Euthyreosen und Hypothyreosen. Das dem Serum zugesetzte nicht markierte L-Trijodthyronin verdrängt bei Hypothyreosen weniger proteingebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod als bei Euthyreosen. Die Mittelwerte der Hypothyreosen und 12 von 20 Werten für proteingebundenes und 12 von 21 Werten für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod (vgl. Tab. 8) liegen jetzt außerhalb des Normalbereiches der Euthyreosen.

Die Methode der Dextran-Gelfiltration mißt nicht den physiologischerweise proteingebundenen und freien Anteil des L-Trijodthyronins. Vielmehr verteilt sich das reversibel gebundene L-Trijodthyronin kompetitiv zwischen Serumproteinen und Dextran-Gel. Auf Säulen mit größerem Gelbettvolumen (5,1 g statt 1,8 g Sephadex G-25 fine) verschiebt sich das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod zu Gunsten des freien Anteiles (Abb. 24 und Tab. 10). Diese Tatsache läßt sich ebenfalls zur Verbesserung der Differenzierung zwischen Euthyreosen und Hypothyreosen heranziehen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei Verwendung größerer Sephadex-Mengen den Serumproteinen hypothyreoter Patienten weniger L-Trijodthyronin entzogen wird, als denen der Euthyreosen. Während sich die Bereiche der Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung der Euthyreosen und Hypothyreosen bei 1,8 g Sephadex gerade überlappen, ist bei Verwendung von 5,1 g Sephadex die Mittelwertdifferenz stärker signifikant und die Bereiche der einfachen Standardabweichung berühren sich nur.

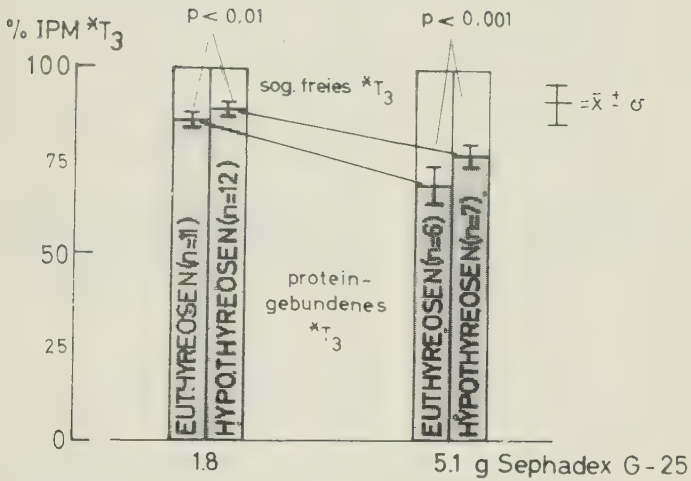


Abb. 24: Abhängigkeit der L-Triiodthyronin-¹³¹Jod-Proteinbindung von der Dextran-Gelmenge bei Euthyreosen und Hypothyreosen

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung von jeweils 6 Euthyreosen und 6 Hypothyreosen von sog. freien L-Triiodthyronin-¹³¹Jod und die Signifikanz (p) der Differenz der Mittelwerte.

Tab. 10: Einfluß der Dextran-Gelmenge auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod

	Name	Kleine Säule (h=18, d=0,8 cm) 1,8g Sephadex G-25 fine		Große Säule (h=22,5, d=1,2 cm) 5,1g Sephadex G-25 fine	
		%geb.	%frei	%geb.	%frei
Hypothyreosen	Me. K. 52	87,9 -	10,5 -	74,3 72,4	21,8 22,7
	Üb. Ch. 40	88,6 -	10,8 -	68,7 66,8	26,2 27,4
	Wa. B. 51	91,5 -	8,1 -	79,2 77,2	18,3 17,7
	Fr. F. 65	87,2 -	14,1 -	66,3 69,3	27,1 26,8
	Gr. Ch. 60	88,1 87,3	8,5 10,7	72,3 71,8	23,2 22,1
	Er. K. 32	88,0 -	11,8 -	72,8 -	- -
	$\bar{x} + \underline{\sigma}$	88,37+1,35	10,64+1,87	71,92+3,84	23,33+3,36
Euthyreosen	We. H. 38	87,4 -	12,5 -	68,5 71,1	26,6 26,1
	Ba. M. 36	81,7 -	15,5 -	59,8 57,8	36,8 37,8
	Ke. D. 70	87,5 -	12,1 -	66,1 67,8	26,8 26,1
	Ra. E. 30	87,6 -	12,8 -	66,1 66,7	29,5 30,3
	Sch. H. 38	84,4 -	11,1 -	68,4 66,1	28,8 25,8
	Do. A. 71	80,8 -	17,6 -	59,8 58,7	35,1 36,1
	$\bar{x} + \underline{\sigma}$	84,85+2,88	13,6+2,24	64,74+4,28	30,48+4,45

Wir sehen, daß die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod die routinemäßigen Methoden zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik nicht unbedingt an Trennschärfe übertrifft. Einen Gewinn bringt diese Untersuchung jedoch, wenn komplizierende Faktoren (operativ oder mit ¹³¹Jod verkleinerte Schilddrüsen, endokriner Exophthalmus und Kontrastmittelgaben die übliche Diagnostik erschweren.

Auch sechs von zehn Fällen mit behandelter Struma zeigen einen beschleunigten ^{131}J Jodumsatz, mit einem Gesamt- ^{131}J Jod im Serum nach 48^h zwischen 1,5 und 5,5 % Dosis/l in diesen sechs Fällen (Tab. 11). Zwei Patienten der Gruppe

Tab. 11: Einzelwerte der ^{131}I -Jod-Speicherung, des proteingebundenen ^{127}I -Jods und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}I -Jod bei ehemaligen Hyperthyreosen und behandelten Strumen

[illegible]

der behandelten Strumen (Ke.D., Bb.F.) zeigten für einen euthyreoten Funktionszustand stark erniedrigte Speicherungswerte für ^{131}Jod . Auch die Werte für PB^{127}I und die L-Trijodthyronin- ^{131}Jod -Proteinbindung liegen im unteren Normalbereich, so daß ein Übergang in einen hypothyreoten Zustand nicht ausgeschlossen werden konnte. Es ist klar, daß die Beurteilung dieser Fälle mit dem ^{131}Jod -Speicherungstest kaum möglich ist. Die exakte Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes kann hier nur mit ergänzenden Methoden wie mit Hilfe der Bestimmung des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ und der L-Trijodthyronin- ^{131}Jod -Bindung gestellt werden.

Technik zur Durchführung der ^{131}Jod -Speicherungsteste, deren Berechnung und Befundung, Bestimmung des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$ (PB^{127}I) und die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod bei den angegebenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen wie unter METHODEN angegeben. Dargestellt sind die Einzelwerte der oben aufgeführten Bestimmungen bei 5 ehemaligen Hyperthyreosen und bei 10 behandelten Strumen. Soweit bestimmt, waren die routinemäßig untersuchten BKS, Serumgesamtweißwerte, -Elektrophoresen und -Gesamtcholesterinwerte, wenn nicht anders bemerkt, nichtwesentlich pathologisch verändert.

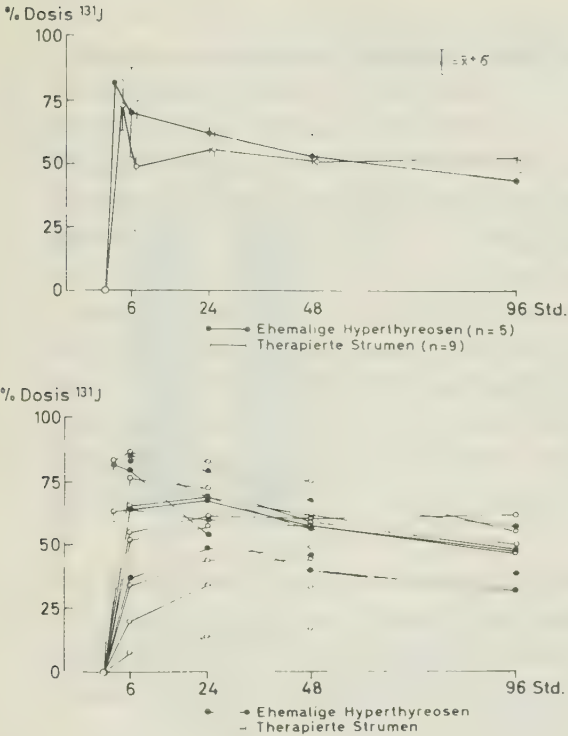


Abb. 25: Einzelwerte (unten) und Mittelwerte mit der Standardabweichung (oben) der ^{131}I -Jod-Speicherung bei 5 ehemaligen Hyperthyreosen (●—●) und 9 behandelten Strumen (○—○)

Die PB^{127}I -Werte lagen bei den ehemaligen Hyperthyreosen zwischen 3,0 und 7,0 $\mu\text{g}\%$. Die Patientin Ki.A. hatte ein PB^{127}I von 11,2 $\mu\text{g}\%$. Es handelte sich bei der Patientin um eine mit ^{131}I -Jod behandelte ausgeprägte Hyperthyreose. Die Beurteilung des Schilddrüsenfunktionszustandes war jetzt schwierig, nachdem die ^{131}I -Jod-Speicherung vier Monate nach ^{131}I -Jod-Behandlung subnormal war, stieg diese im Verlauf weiterer Kontrollen nach 12 Monaten bis auf die jetzigen

Werte an, die dem Ausgangszustand vor der Therapie entsprechen. Der Jodumsatz scheint jedoch nicht mehr so beschleunigt zu erfolgen, denn das Gesamt-¹³¹Jod im Serum nach 48^h fiel von 4,4 auf 2,7 % Dosis/l. Das Serumgesamtcholesterin betrug wie vor der Therapie 257 mg%, die klinische Hyperthyreose-Symptomatik hatte sich jedoch wesentlich gebessert. Das erneute Ansteigen der Speicherungswerte und das erhöhte PB¹²⁷I könnten jetzt als Hinweis dafür gewertet werden, daß die Hyperthyreose rezidiert und wieder klinisch manifest zu werden droht. Dem widersprechen jedoch die eindeutig niedrigen L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Bindungsverhältnisse mit der gleichzeitig zu beobachtenden niedrigen Verdrängungstendenz bei Zusatz von nicht markiertem Hormon, wie das für Hypothyreosen charakteristisch ist. Man sollte deshalb den PB¹²⁷I-Wert nicht überbewerten, möglicherweise liegt eine Jodverunreinigung vor. Die fallenden Speicherungswerte können Ausdruck eines zwangsläufig kompensatorisch beschleunigten Jodumsatzes im durch ¹³¹Jod-Resektion verkleinerten Hormonjodpools sein.

Die Ergebnisse der Bestimmung des proteingebundenen ¹²⁷Jods lagen bei den Patienten mit behandelter Struma zwischen 3,2 und 5,8 µg%. Obgleich die Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm \sigma$) der L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Bindung der beiden Gruppen etwas variieren, liegen sie dennoch im Normalbereich der Euthyreosen (Abb. 26 und Tab. 12).

Tab. 12: Mittelwerte mit der Standardabweichung für proteingebundenes und sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei behandelten Hyperthyreosen und Strumen

	T ₃ µg/ml	0,01	0,1	0,5
Ehemalige Hyperthyreosen	%prot.geb.T ₃ - ¹³¹ I	85,68±3,2 n=6	86,74±2,58 n=5	78,78±3,95 n=5
	%sog.freies T ₃ - ¹³¹ I	12,42±2,25 n=6	12,68±1,86 n=6	20,92±5,7 n=6
Behandelte Strumen	%prot.geb.T ₃ - ¹³¹ I	84,77±1,88 n=11	83,32±2,6 n=12	74,29±4,6 n=13
	%sog.freies T ₃ - ¹³¹ I	14,55±1,78 n=13	16,08±1,81 n=12	23,73±4,65 n=13

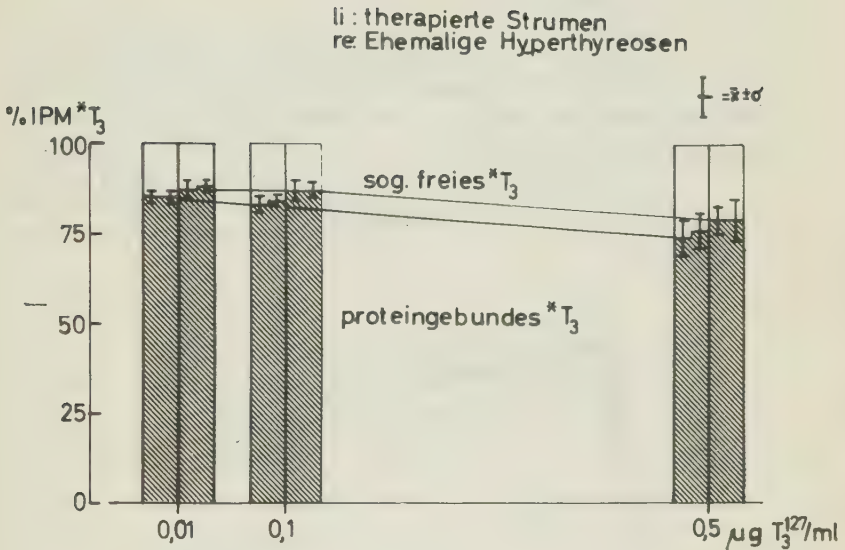


Abb. 26: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin- ^{127}J auf das Verhältnis von
sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J bei ehemali-
gen Hyperthyreosen (re.) und therapierten Strumen (li.)

Dargestellt sind Mittelwerte von 5 ehemaligen Hyperthyreosen und 10 behandel-
ten Strumen mit der Standardabweichung σ , links in jeder Säule für den pro-
teingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an L-Trijodthyronin- ^{131}J .

Die blutchemischen Untersuchungen dieser Patienten ergaben, daß die BKS der ehe-
maligen Hyperthyreosen zwischen 3/6 und 12/30 und der behandelten Strumen zwi-
schen 2/4 und 30/46 lagen. Die Mittelwerte ($\bar{x} \pm \sigma$) des Serumgesamteiweißes be-
trugen für Patienten mit ehemaliger Hyperthyreose $8,13 \pm 0,07$ g% (n=4) und für
Patienten mit behandelter Struma $8,09 \pm 0,98$ g% (n=7). Das Serumgesamtcholeste-
rin war im Mittel ($\bar{x} \pm \sigma$) bei ehemaligen Hyperthyreosen $185,4 \pm 47$ mg% (n=5)
und bei behandelten Strumen $242,6 \pm 64,5$ mg% (n=7).

9) Endokriner Exophthalmus

Komplizierende Verhältnisse für die übliche Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bestehen ferner bei Patienten mit endokrinen Exophthalmus, die sowohl bei Euthyreose als auch bei Hyperthyreose meistens eine steile Jodraffung und einen beschleunigten Jodumsatz zeigten (Abb. 27).

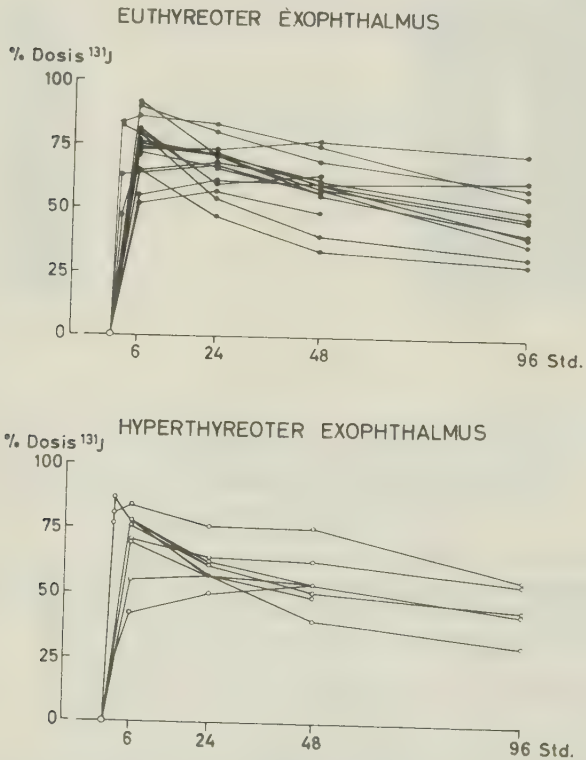


Abb. 27: Einzelwerte der ^{131}I Jod-Speicherung bei 8 hyperthyreoten (unten) und bei 15 euthyreoten (oben) Patienten mit endokrinen Exophthalmus

Tab. 13: Einzelwerte der ^{131}Jod -Speicherung, des proteingebundenen $^{127}\text{Jods}$
und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijod-
thyronin- ^{131}Jod bei Patienten mit endokrinem Exophthalmus

Technik zur Durchführung der ^{131}Jod -Speicherungsteste, deren Berechnung und Befundung, die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod bei den angegebenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen wie unter METHODEN angegeben. Dargestellt sind Einzelwerte der oben aufgeführten Bestimmungen bei 8 hyperthyreoten und 16 euthyreoten Patienten mit endokrinem Exophthalmus. Soweit bestimmt, waren die routinemäßig untersuchten BKS, Serumgesamteiweißwerte, -Elektrophoresen und -Gesamtcholesterinwerte, wenn nicht anders bemerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert.

Tab. 13 zeigt alle Einzelwerte der von uns untersuchten Fälle. Die Kurven der Mittelwerte ($\bar{x} \pm \sigma$) der ^{131}I -Jod-Speicherung (Abb. 28) lassen erkennen, daß man hier - wie bei behandelten Hyperthyreosen und Euthyreosen mit beschleunigtem Jodumsatz - die erhöhten Speicherungswerte und den beschleunigten Jodumsatz nicht sicher diagnostisch im Sinne einer Schilddrüsenüberfunktion verwenden kann. Als Zeichen des beschleunigten Jodumsatzes ist das Gesamt- ^{131}I im Serum nach 48^{h} bei hyperthyreotem (1,4 bis 4,6 % Dosis/l) und euthyreotem (0,3 bis 5,5 % Dosis/l) Exophthalmus praktisch immer erhöht (Tab. 13). Auch bei diesen Fällen wird man sich also bei der Diagnostik auf das PB^{127}I und die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}I Jod stützen müssen. Die PB^{127}I -Werte (Tab. 13) lagen bei hyperthyreotem Exophthalmus mit einer Ausnahme zwischen 8,4 und 18,6 $\mu\text{g}\%$, bei euthyreotem Exophthalmus mit ebenfalls einer Ausnahme zwischen 2,4 und 7,2 $\mu\text{g}\%$. Den sehr niedrigen Wert des Patienten Li.H. (2,2 und 2,6 $\mu\text{g}\%$) kann man vielleicht mit einer Tanderil[®]-Therapie (1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin.monohydrat) zur Zeit der Blutentnahme erklären. Der Patient hatte zu einem späteren Zeitpunkt erhöhte PB^{127}I -Werte und mußte wegen seiner Thyreotoxikose behandelt werden. Das erhöhte PB^{127}I der euthyreoten Patientin Ro.E. (Tab. 13) ist bei verschiedenartiger Vorbehandlung nicht sicher zu erklären und lag bei einer späteren Kontrolle an der unteren Normalgrenze.

Abb. 29 und Tab. 14 zeigen das Ergebnis der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}I Jod bei Patienten mit endokrinem Exophthalmus.

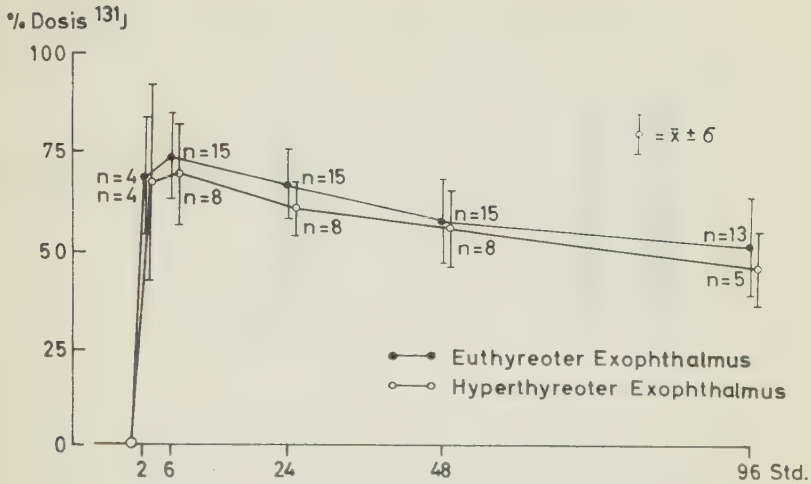


Abb. 28: Mittelwerte mit der Standardabweichung der ¹³¹Jod-Speicherung bei 15 euthyreoten (●—●) und 8 hyperthyreoten (○—○) Patienten mit endokrinem Exophthalmus

Tab. 14: Mittelwerte mit der Standardabweichung für proteingebundenes und sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod bei Patienten mit endokrinem Exophthalmus

	T ₃ μg/ml	0,01	0,1	0,5
Hyperth. Exophthal.	%proteingeb. T ₃ - ¹³¹ I	67,72±11,8 n=11	65,84±14,0 n=11	61,84±11,3 n=11
	%sog. freies T ₃ - ¹³¹ I	30,04±11,7 n=11	33,72±12,7 n=11	39,66±13,0 n=10
Euthyr. Exophthal.	%proteingeb. T ₃ - ¹³¹ I	83,9±2,08 n=16	82,93±2,73 n=17	74,26±4,5 n=19
	%sog. freies T ₃ - ¹³¹ I	14,82±1,98 n=19	16,65±2,04 n=17	24,77±5,08 n=19

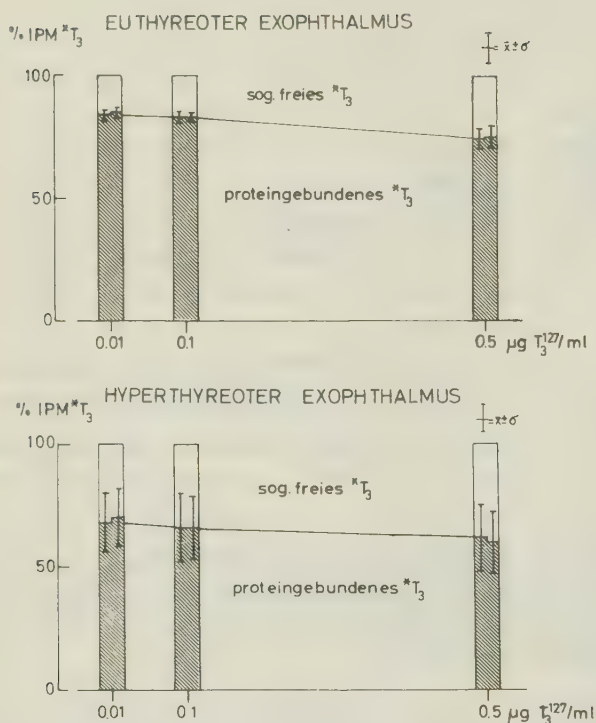


Abb. 29: Einfluß von zugesetztem L-Trijodthyronin- ^{127}Jod auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod bei hyperthyreotem (unten) und euthyreotem Exophthalmus (oben)

Dargestellt sind Mittelwerte mit der Standardabweichung von 8 hyperthyreoten (unten) und 16 euthyreoten (oben) Patienten mit endokrinem Exophthalmus, links jeweils für den proteingebundenen, rechts für den sog. freien Anteil an L-Trijodthyronin- ^{131}Jod .

Die Mittelwertsdifferenzen von proteingebundenem und sog. freien L-Trijodthyronin- ^{131}Jod bei euthyreotem und bei hyperthyreotem Exophthalmus sind hoch signifikant ($p < 0,001$). Wir bevorzugten diese Bestimmung bei der bekannten Störungsanfälligkeit der PB ^{127}I -Methode daher gerne für die Diagnostik des

Schilddrüsenfunktionszustandes bei Patienten mit endokrinem Exophthalmus. Obgleich die Mittelwertsdifferenzen signifikant sind, fallen drei von elf Werten für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod der Patienten mit hyperthyreotem Exophthalmus in den Normalbereich der Euthyreosen. Die Werte der L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Proteinbindung der euthyreoten Patienten mit endokrinem Exophthalmus fallen bis auf einen Wert in den Normalbereich der Euthyreosen. Die mit einer eckigen Klammer versehenen Werte für proteingebundenes und für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod der Patientin Wa.E. liegen im Bereich der Hyperthyreosen, während ein normales proteingebundenes ¹²⁷Jod gefunden wurde. Bei der Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen blieb hier die Diagnose des Schilddrüsenfunktionszustandes zunächst unklar.

10) Störung der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik durch Jodgaben

Wie bereits bekannt und mehrfach erwähnt, ergeben sich erhebliche Schwierigkeiten in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik, wenn die Patienten Jod, z.B. in Form jodhaltiger Medikamente bzw. Röntgenkontrastmittel (Tab. 15) oder andere störende Substanzen (Tab. 16) erhalten.

Tab. 15: Jodhaltige Störfaktoren

Jodhaltige Kontrastmittel: (Niere, Galle Angiographie).

Jodhaltige Zahnpasta; Jodkaliklora.

Jodpinselungen: (Operation, Mundhöhle).

Jodhaltige Medikamente: u.a.

Asthmamittel, Enterovioform, Mexaform (vgl. 20).

Tab. 16: Medikamente, die die Schilddrüsenfunktionsteste stören

Phenylbutazon

Thiouracile

Sulfonamide

Diphenylhydantoin

Tolbutamid und Carbutamid

Östrogene

Androgene

Corticosteroide

Paraaminosalicylsäure (PAS)

Die Tabelle erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit (vgl. 20). Im folgenden soll kurz auf den Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus dieser Medikamente im Jod-Hormon-Stoffwechsel eingegangen werden.

Phenylbutazon blockiert das Jod-Oxydase-Enzym, bremst somit die 131 Jodaufnahme und wirkt dadurch strumigen, jedoch nur solange es zugeführt wird (21, 22, 23, 24, 25). - Sulfonamide (z.B. Sulfadiazin) und Thiouracile (z.B. Propylthiouracil) haben einen antithyreoidalen Effekt, dadurch, daß sie durch Enzymblockade den Einbau des Jods in das Tyrosin behindern. Die Thiouracile haben dabei eine etwa 5000-fach stärkere Wirkung als das Sulfadiazin. Jodgabe verstärkt den antithyreoidalen Effekt des Sulfadiazin erheblich, jedoch nicht den des Thiouracils (24, 26, 27). - Diphenylhydantoin kompetiert mit dem L-Thyroxin um die Serumproteinbindungsstätten. L-Thyroxin wird vom thyroxinbindenden Protein (TBG) verdrängt. Man findet deshalb auch erhöhte Werte für freies L-Thyroxin. Es senkt somit das proteingebundene 127 Jod, hat aber keinen Einfluß auf die 131 Jodaufnahme und verursacht keine Änderung der 131 Jod-Clearance der Schilddrüse (28). - Paraaminosalicylsäure (PAS) wirkt strumigen und ruft in manchen Fällen eine Schilddrüsenunterfunktion hervor. Jodgabe hat keinen Einfluß auf diesen Effekt. Der Wirkungsmechanismus ist bis heute nicht recht geklärt. Histologisch findet man eine diffuse Hyperplasie mit Fibrosierung (29). - Der Wirkungsmechanismus von Carbutamid und Tolbutamid beruht auf der Hemmung der Jodbindung an die spezifischen Schilddrüsenproteine. Gleichzeitig kommt es zu einer Jodid-Akkumulation in der Schilddrüse. Es handelt sich also um keinen thiouracilartigen Effekt. Auf Grund dieser Wirkungen kommt es zu einer Speicherungsdepression der 131 Jodaufnahme, die bei Carbutamid etwa zweimal so stark ist, wie bei Tolbutamid. Das proteingebundene 127 Jod wird bei Carbutamid-Medikation deutlich gesenkt, jedoch nicht bei Tolbutamid-Gabe (30). - Die Östrogene erhöhen die Serumproteinbindung für L-Thyroxin. Die Folge ist ein Anstieg des PBI und ein Abfall des Wertes für freies L-Thyroxin. Gleichzeitig kommt es zu einer Stimulierung der Thyreotropin-Sekretion mit gesteigerter 131 Jod-Speicherung und erhöhter 131 Jod-Clearance der Schilddrüse. Die periphere Ausnützung von L-Thyroxin ist vermindert (31). -

Die Androgene zeigen einen antagonistischen Effekt zur Östrogenwirkung im Jod-Hormon-Stoffwechsel. Dieser Effekt scheint jedoch weitgehend von dem Konzentrationsverhältnis Androgene zu Östrogene abhängig zu sein. Der Antagonismus ist z.B. deutlich bei dem Verhältnis Androgene zu Östrogene wie 50 : 1. Ein Synergismus ist zu beobachten bei einem Verhältnis Androgene zu Östrogene wie 15 : 1. Die Androgene vermindern die Proteinbindungskapazität für L-Thyroxin. Die Folge dieser Wirkung ist eine Senkung des PBI mit gleichzeitigem Anstieg des freien L-Thyroxin im Serum und eine erhöhte L-Thyroxin-Ausscheidung (96). - Nach Prednisolon und Cortisongabe kommt es nach einer Latenzzeit von sieben Tagen zu einem deutlichen Abfall der 131 Jodaufnahme. Das PBI fällt jedoch nicht signifikant ab. Der Wirkungsmechanismus dieser Hormone auf den Jodstoffwechsel ist unklar. Man vermutet einen direkten Angriff der Corticosteroide an der Schilddrüse (32,33,34,35,36).

Man findet bei diesen Fällen (exogenes Jod) häufig falsch hohe PB^{127} -Werte und zum Teil extrem niedrige 131 Jod-Speicherungskurven (Tab. 17). Der Zeitpunkt der Jodzufuhr vor unseren Untersuchungen einerseits und die Art und Menge des verwendeten Kontrastmittels, bzw. Medikamentes andererseits waren für das Ausmaß der Verfälschung der Bestimmungen ausschlaggebend. Es war uns in den meisten Fällen nicht möglich, den Funktionszustand der Schilddrüse vor und nach der Jod-Applikation zu untersuchen.

Tab. 17: Einzelwerte der 131 Jod-Speicherung, des proteingebundenen 127 Jods und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- 131 Jod bei Patienten nach Jodgabe

Technik zur Durchführung der 131 Jod-Speicherungsteste, deren Berechnung und Befundung, Bestimmung des proteingebundenen 127 Jods (PB^{127}) und die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- 131 Jod in den angegebenen L-Trijodthyronin-Konzentrationen wie unter METHODEN angegeben. Dargestellt sind Einzelwerte der oben angegebenen Bestimmungen bei 10 mit einer Pyelographie, vier mit einer Angiographie, drei mit einer Cholecystographie, bzw. Cholangiographie und einem mit einer Lymphographie untersuchten Patienten. Sieben Patienten wurden mit verschiedenen meist jodhaltigen Medikamenten behandelt. Soweit bestimmt, waren Gesamt- 131 Jod im Serum nach 48h, Szintigramme und ferner die routinemäßig untersuchten Schilddrüsenpalpationsbefunde, BKS, Serumgesamteiweißwerte, -Elektrophoresen und -Gesamtcholesterinwerte, wenn nicht anders bemerkt, nicht wesentlich pathologisch verändert.

Aus der Tab. 17 ist ferner ersichtlich, daß keineswegs immer eindeutige Veränderungen des proteingebundenen ^{127}J ods und der ^{131}J od-Speicherung im oben erwähnten Sinne nachzuweisen waren. Das lag vielleicht daran, daß in einigen Fällen die Kontrastmittelgabe schon mehrere Monate zurücklag und deshalb das zugeführte Jod entweder vollständig oder bis auf einen kleinen Teil ausgeschieden war. Andererseits fiel uns auf, daß das Jod des Urografins $^{\text{®}}$ schneller aus dem Körper eliminiert wird, als das des Biligrafins $^{\text{®}}$ oder Lipiodols $^{\text{®}}$. Auch TAGUCHI et al (37) fand ein sehr unterschiedliches Verhalten der ^{131}J od-Speicherungsteste nach Gabe von anorganischem Jod. Nur ein Teil der Patienten wies eine längere "exogene Speicherungsdepression" auf. Eine Gesetzmäßigkeit zwischen Kontrastmittelgabe und Auftreten, bzw. Dauer der "exogenen Speicherungsdepression" kann aus dem vorliegenden Material noch nicht abgelesen werden. Daß exogenes Jod die Bestimmung des proteingebundenen ^{127}J ods und die ^{131}J od-Aufnahme verfälschen kann, zeigt deutlich, daß beide Parameter zur Beurteilung des Schilddrüsenfunktionszustandes in solchen Fällen nicht verwertet werden können.

Wie aus der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J od ersichtlich, haben wir hier eine Methode in der Hand, die uns unabhängig von einer Jodgabe an den Patienten über den wahren Schilddrüsenfunktionszustand Aufschluß gibt. Abb. 30 zeigt an wenigen ausgesuchten Beispielen noch einmal den Anstieg des PB^{127}I nach Kontrastmittelgabe, die in einigen Fällen auftretende exogene Speicherungsdepression und im Gegensatz dazu die unveränderten L-Trijodthyronin- ^{131}J od-Bindungsverhältnisse nach Kontrastmittelgabe. Wir stützten uns deshalb in manchen Fällen für die Diagnose auf die Ergebnisse der L-Trijodthyronin- ^{131}J od-Proteinbindung.

Menge und Verhältnis der Plasmaproteine beeinflussen das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J od. Ferner ist bekannt, daß die Schilddrüsenhormonkonzentration im Blut (PB^{127}I) bei Hypoproteinämie erniedrigt sein kann, während wir bei Hypoproteinämien oft normale Werte für das proteingebundene und sog. freie L-Trijodthyronin- ^{131}J od fanden.

Wie schwierig es aus diesen Gründen häufig ist, die Schilddrüsenfunktionsdiagnose zu stellen, soll durch folgende Beispiele kurz erläutert werden:

Name	Gewicht Größe	Kontrastmittel wann	PB ^{127}J µg% vorher nachher	$^{24}\text{h } ^{131}\text{J}$ - Speicher. in %Dosis	L-Trijodt h % sog. freies vorher nachher	h y r o n i n - ^{131}J % prot. geb. vorher nachher
Ul. 56 ♂ Nephrot. Syndr. Euthyreose	75 179	Urografin 76% vor 11 Tg.	über 10 5	70	24 16 8	84 76 66
Rl. 19 ♂ Hypertonus Euthyreose	84 -	Urografin 76% vor 3 Tg.	10 5	72	24 16 8	84 70 63
Wa. 51 ♀ Anämie Hypothyreose	64 155	Urografin 76% vor 6 Mt.	10 5	4,8	24 16 8	84 70 63
Ho. 41 ♂ Endangitis obliterans Euthyreose	85 171	Urografin 60% vor 10 Tg.	10 5	61	24 16 8	84 70 68
Ko. 62 ♀ Dysprotein- ämie Hypothyreose T_3 -Therapie	52 154	Biligradin 76% vor 3 Tg.	10 5	2,0	24 16 8	84 70 68
Üb. 40 ♀ Verd. auf Cholelithiasis Hypothyreose	70 165	Biligradin 76% vor 5 Tg.	10 5	9,3	24 16 8	84 76 68
De. 62 ♀ Dysprotein- ämie bei Lympho-Sar.	59 -	Lipiodol 10 ml vor 3 Wo.	10 5	6 ^h 0,6	24 16 8	84 76 68

Abb. 30: Einfluß von Kontrastmitteln (exogener Jod) auf das proteingebundene ^{127}Jod (PB ^{127}J) auf die ^{131}Jod -Speicherung und auf das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod .

Dargestellt sind die Werte von drei euthyreoten, drei hypothyreoten Patienten und einer fraglichen hyperthyreoten Patientin. Bei drei Fällen konnten die $PB^{127}I$ -Werte leider nur nach Jodgabe bestimmt werden. Die Werte der ^{131}I -Jod-Speicherung sind alle nach Kontrastmittelgabe ermittelt. Bei drei Patienten (Wa., Üb., De.) erfolgte die Bestimmung der L-Trijodthyronin- ^{131}I -Jod-Bindungsverhältnisse nur nach Kontrastmittelgabe.

Bei der Patientin Dr.Th. (Tab. 17) und (Abb. 30) wurde wegen eines Lympho-Sarkoms des Oberschenkels eine Lymphangiographie drei Wochen vor unseren Untersuchungen durchgeführt. Gleichzeitig klagte die Patientin über Tachyarrhythmien bei Linksinsuffizienz des Herzens und einer Tachy-Orthopnoe. Die derbe, große Struma verursachte einen in- und expiratorischen Stridor und rief zusammen mit den Herzbefunden klinisch den Verdacht einer Hyperthyreose hervor. Die Laborbefunde zeigten unter anderem eine deutliche Dys- und Hypoproteinämie und eine stark beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; das Serumcholesterin betrug 268 mg%. Zur Klärung des Schilddrüsenfunktionszustandes wurde ein Radiojodtest durchgeführt. Die ^{131}I -Jod-Speicherung der Schilddrüse 6 Stunden nach ^{131}I -Jodgabe betrug nur 0,6 % der verabreichten Aktivität. Das proteingebundene ^{127}I -Jod war mit "über 20 $\mu g\%$ " maximal erhöht. Die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}I -Jod zeigte Prozentzahlen und einen Verdrängungseffekt wie er bei Hyperthyreosen gefunden wird. Wir fanden also niedrigste ^{131}I -Jod-Speicherung, ein maximal erhöhtes $PB^{127}I$ und hyperthyreote L-Trijodthyronin-Bindungsverhältnisse. Den Radiojodtest und das $PB^{127}I$ konnten wir wegen der vorausgegangenen exogenen Jodzufuhr (Lipiodol®) nicht verwerten (s.o.). Die L-Trijodthyronin-Proteinbindung muß bei der erheblichen Dys- und Hypoproteinämie ebenfalls angezweifelt werden, so daß wir im Endeffekt mit den uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden keine Diagnose stellen konnten. Daß sich die Herzbeschwerden der Patientin mit Digitalis-Präparaten weitgehend besserten, sprach gegen eine thyreotoxische Genese der Herzbeschwerden. Die Patientin verstarb wenige Wochen später an multiplen Lungenembolien unter dem Bild eines Herz-Kreislaufversagens. Wir konnten deshalb eine Wiederholung der Untersuchung des Schilddrüsenfunktionszustandes nicht mehr vornehmen.

Die Patientin Üb. C. (Tab. 17 und Abb. 30) klagte über zyklisch auftretende Ödeme. Die weitere Befragung erweckte klinisch den Verdacht auf das Vorliegen einer Hypothyreose. Die kurz vor unserer ersten Untersuchung auswärts durchgeführte Cholecystographie hatte zu einer Verfälschung der PB^{127}I - und ^{131}Jod -Speicherungswerte geführt. Das erhöhte Cholesterin und die L-Trijodthyronin- ^{131}Jod -Bindungsverhältnisse unterstützten die Annahme einer Hypothyreose. Die Patientin wurde durch eine Behandlung mit täglich $100\text{ }\mu\text{g}$ L-Tri-jodthyronin (Thybon[®]) beschwerdefrei.

11) Zur Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Thyroxin- ^{131}Jod

In Ergänzung zur Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}Jod untersuchten wir die Bindungsverhältnisse der Serumproteine für L-Thyroxin- ^{131}Jod . Analog zur Dextran-Gelfiltration des mit L-Trijodthyronin- ^{131}Jod inkubierten Serums bestimmten wir mit dieser Methode das Verhältnis von sog. freien zu proteingebundenem L-Thyroxin- ^{131}Jod (s. METHODEN). Trotz der geringen Anzahl der untersuchten Fälle ist aus der Tab. 18 zu ersehen, daß kein deutlicher Unterschied des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Thyroxin- ^{131}Jod zwischen Euthyreosen und Hypothyreosen besteht. Der Anteil des proteingebundenen L-Thyroxin- $^{131}\text{Jods}$ beträgt beinahe 100% der eingesetzten IPM. Selbst bei Verdrängungsversuchen mit zugesetztem nicht markiertem L-Thyroxin (T_4 -127) erfolgte keine signifikante Veränderung des proteingebundenen Anteiles, bzw. kein Anstieg des sog. freien L-Thyroxin- ^{131}Jod , dessen Höhe in der Fehlerbreite der Methode liegt.

Tab. 18: Dextran-Gelfiltration zur Bestimmung des Verhältnisses von sog.
freien zu proteingebundenem L-Thyroxin-¹³¹Jod

Aufgeführt sind Einzelwerte und Mittelwerte mit der Standardabweichung von
12 Euthyrosen und 3 Hyperthyrosen.

	Name	L - Thyroxin- ¹³¹ Jod					
		als tracer		in 0,16 µg/ml		in 0,5 µg/ml	
		%geb.	%frei	%geb.	%frei	%geb.	%frei
Euthyrosen	Bö. E.	97,2	2,0	96,5	1,7	94,0	1,9
	Ro. E.	97,2	1,8	98,8	1,8	98,5	2,3
	Ka. B.	95,8	3,2	97,9	2,6	92,2	6,6
	Ke. D.	95,8	2,0	94,6	1,9	96,7	5,2
	St. H.	101,7	1,8	98,2	1,5	95,4	1,7
	Ro. E.	99,2	1,6	99,8	1,8	96,3	2,0
	Ho. -	(82,4)	1,2	95,8	1,4	95,2	2,2
	Pa. R.	99,0	2,5	97,2	8,8	-	-
	Sp. -	99,9	1,9	97,6	8,6	-	-
	Ko. A.	95,3	2,9	94,4	5,0	-	-
	Se. G.	98,6	1,3	98,7	1,5	96,3	1,6
	Wa. E.	97,0	2,5	99,0	2,9	95,8	2,9
Hyper- thyrosen	$\bar{x}$	96,6	2,1	97,4	3,3	95,6	2,9
	$\pm \sigma$	$\pm 4,6$	$\pm 0,6$	$\pm 1,7$	$\pm 2,6$	$\pm 1,7$	$\pm 0,2$
	Ri. H.	96,4	5,8	98,6	3,1	-	-
	Sc. I.	94,8	3,6	-	3,0	93,3	3,8
	Zi. F.	99,8	3,6	103,5	3,3	-	-
		97,4	3,2	-	-	-	-
	$\bar{x}$	97,1	4,0	101,0	3,2	93,3	3,8
	$\pm \sigma$	$\pm 1,8$	$\pm 1,0$	$\pm 2,6$	$\pm 0,1$		

DISKUSSION

Es sind eine ganze Reihe von Verfahren zur direkten Bestimmung der Bindung von zugesetztem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod an Serumproteine, bzw. der Bindung an Erythrocyten angegeben worden (1-4, 9, 38-42). Wie RABINOWITZ (2, 3) zeigte, sind der RBC-T-3-Uptake-Test und die Dextran-Gelfiltrationsmethode bezüglich der Zuverlässigkeit und der Ergebnisse praktisch gleichwertig. Wir haben die Methoden des L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Erythrocyten-Aufnahmetestes (RBC-T-3-Uptake-Test) nach HAMOLSKY, STEIN und FREEDBERG (1) und des L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Ionenaustauscherharz-Aufnahmetestes (Resin-Uptake) nach MITCHELL et al (42), STERLING und TABACHNICK (41), HORSTER und KLEIN (31) und GODDEN et al (40) selbst nicht mit dem von uns angewandten Verfahren der Dextran-Gelfiltration zur Bestimmung sowohl des sog. freien als auch des proteingebundenen Anteiles an L-Trijodthyronin-¹³¹Jod verglichen. Gewissen Nachteilen der von HAMOLSKY et al entwickelten Methode, wie das zeitraubende Waschen der Erythrocyten, die Gefahr der Hämolyse, die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Hämatokrit (43) und die praktisch unmögliche Eliminierung des freien ¹³¹Jodid aus dem Reaktionsgemisch, stehen die Vorteile der Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod mit Hilfe der Dextran-Gelfiltration gegenüber. Diese Methode ist nach unserer Erfahrung technisch einfacher (2, 3, 4, 9) und zeitsparender, vor allem dann, wenn die BATCH-Technik neben der "Chromatopart"-Technik angewandt wird. Weitere Vorteile sind durch die unabhängige Bestimmung des sog. freien und des proteingebundenen L-Trijodthyronin-¹³¹Jods und die Möglichkeit zur Durchführung der Verdrängungsversuche gegeben.

Die Methode der Dextran-Gelfiltration mißt keineswegs den physiologischerweise proteingebundenen und freien Anteil des Hormons. Wir haben daher die Bezeichnung "sogenannter freier" Anteil an L-Trijodthyronin-¹³¹Jod gewählt. SHAPIRO und RABINOWITZ (2) und CUARON (44) behaupteten, es bestünde keine Kompetition zwischen Dextran-Gel und Plasmaproteinen um das zugesetzte L-Trijodthyronin und das Dextran-Gel wirke lediglich als Molekülsieb. Wir fanden dage-

gen, daß sich das reversibel gebundene L-Trijodthyronin kompetitiv zwischen Serumproteinen und Dextran-Gel verteilt (45, 46, 47). Bei Säulen mit größerer Sephadex-Menge ist deshalb auch der Anteil des sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jods deutlich größer. Schätzt man die Werte für sog. freies, bzw. proteingebundenes L-Trijodthyronin (Abb. 9) für gegen Null sinkende Dextran-Gelmengen, so erhält man Werte für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod von unter 5 %. Direkte Messung des Anteiles an freiem L-Trijodthyronin durch Dialyseversuche⁺⁾ zeigte sogar, daß weniger als 1 % des gesamten L-Trijodthyronins in freier Form vorliegt. Es kann also kein Zweifel daran bestehen, daß das Dextran-Gel mit den Serumproteinen um das zugesetzte L-Trijodthyronin kompetiert und nicht als einfaches Molekülsieb wirksam ist. Die Verhältnisse entsprechen damit denen des RBC-T-3-Uptake-Testes und des Resin-Uptake-Testes. Die Bezeichnungen "freies" L-Thyroxin, bzw. "freies" L-Trijodthyronin sollten daher bei Verwendung dieser Verfahren vermieden werden.

Wir sind der Ansicht, daß wir mit dem sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod einen physiologisch und auch pathogenetisch wichtigen Parameter der Schilddrüsenfunktion messen. Es ist z.Zt. zwar nicht möglich, den tatsächlich physiologischerweise vorhandenen freien Anteil des L-Trijodthyronins zu bestimmen. Das reversibel gebundene L-Trijodthyronin verteilt sich, wie erwähnt, bei unseren Verfahren zwischen Serumproteinen und dem Sephadex-Gel kompetitiv. Es ist deshalb sicher unzulässig, das mit Hilfe auch noch so kleiner Sephadex-Säulen gemessene sog. freie L-Thyroxin mit dem PBI-Wert zu multiplizieren und den erhaltenen Wert als Gehalt an freiem L-Thyroxin im Serum zu bezeichnen (48). Auch bei Dialyseversuchen besteht kein physiologisches Verhältnis zwischen extracellulären und cellulären Bindungsstätten und wässrigem Verteilungsmedium für Schilddrüsenhormone. Alle diese Verfahren haben ferner den Nachteil, daß radioaktiv markiertes L-Trijodthyronin oder L-Thyroxin in Konzentrationen zugesetzt werden müssen, die im Falle des L-Trijodthyronin-¹³¹Jods im Bereich der physiologischen L-Trijodthyronin-Konzentration liegen. Wir arbeiten also keineswegs mit einem "tracer" im strengen Sinne der Definition. Der Anteil an "freiem" L-Thyroxin beträgt ca. 0,1 % des gesamten L-Thyroxin, wenn er mittels Dialyse (49) bestimmt wird. Für "freies" L-Trijod-

+) INGBAR, S.H., persönliche Mitteilung vorläufiger Ergebnisse (1965)

thyronin scheint, wie erwähnt, bei gleicher Technik ein Wert von ca. 0,5 % (INGBAR, S.H. persönliche Mitteilung) zu gelten. Vergleichen wir nun die mittels Dextran-Gelfiltration bestimmten Werte für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod (normal ca. 11-19 %) mit den Werten für sog. freies L-Thyroxin-¹³¹Jod (normal ca. 2 - 3 %), so können wir feststellen, daß der prozentuale Anteil an sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jod etwa zehnmal so groß ist, wie derjenige an sog. freien L-Thyroxin-¹³¹Jod. Unsere Versuchsanordnung ist dabei vielleicht als Modell physiologischer Verhältnisse aufzufassen, bei denen ja auch die Schilddrüsenhormone zwischen Proteinen (extracelluläre Bindungsstätten) und cellulären Bindungskomponenten verteilt sind. Die Konzentration der an die Zellen gebundenen Schilddrüsenhormone hat vermutlich eine Beziehung zur Wirkung auf den Zellstoffwechsel (s.u.). Man weiß, daß die physiologische Aktivität eines Hormons von der Konzentration des nicht proteingebundenen Anteiles abhängt. Man hat die Konzentration an freiem Hormon auch "Aktivität" in Analogie zur Ionenaktivität der physikalischen Chemie genannt. Nur das freie Hormon kann vermutlich die Zellmembran durchdringen. Es ist andererseits bekannt, daß die periphere L-Thyroxin-Konzentration mindestens zehnmal so hoch ist wie die des L-Trijodthyronins (95). L-Thyroxin stellt somit den Hauptanteil der zirkulierenden Schilddrüsenhormone. Nach RAWSON und Mitarbeitern (50) ist schließlich die L-Trijodthyronin-Wirkung auf den Basalstoffwechsel achtmal stärker als die von L-Thyroxin. Bei Injektion äquimolarer Mengen von L-Trijodthyronin und L-Thyroxin fanden BLACKBURN und seine Mitarbeiter (51), daß L-Trijodthyronin eine raschere und stärkere Wirkung auf den Basalstoffwechsel hatte als L-Thyroxin. Es ist diskutiert worden, ob nicht L-Thyroxin erst an der 5'-Stelle dejodiniert werden müsse (52), ehe es seine Wirksamkeit entfalten kann. Rechnet man alle diese Daten zusammen, so erkennt man, daß dem "freien" oder auch dem sog. freien L-Trijodthyronin eine erhebliche physiologische Bedeutung zukommen muß.

Wie wir aus Dialyseversuchen (93) wissen, ist L-Thyroxin auch bei hyperthyreoten Patienten fast vollständig (Tab. 18) proteingebunden. Die Werte für sog. freies L-Thyroxin-¹³¹Jod lagen auch bei Zusatz erheblicher Mengen nicht markierten L-Thyroxins (Verdrängungsversuche) in einer Größenordnung, die beinahe

noch der Fehlerbreite der Methode entsprach. Bei der Bestimmung des freien Anteiles an L-Thyroxin mit der Dialysetechnik (STERLING u.a., 49) zeigte sich allerdings, daß ein signifikanter Unterschied der Werte zwischen Hyperthyreose und Euthyreose und Hypothyreose besteht. Die gefundenen Konzentrationen liegen im Bereich von Millimikrogramm pro 100 ml. Werte für freies L-Trijodthyronin aus Dialyseversuchen sind uns für Hyperthyreosen aus der Literatur nicht bekannt geworden. Bei hyperthyreoten Patienten ist der sog. freie Anteil des L-Trijodthyronin-¹³¹Jods gegenüber dem sog. freien Anteil an L-Thyroxin-¹³¹Jod zum Teil um das ca. 20-fache erhöht. Diese Tatsache spricht zusammen mit der bekannten größeren hormonellen Wirksamkeit des L-Trijodthyronins auch bei der Schilddrüsenüberfunktion dafür, daß die Vermehrung des freien Anteiles an L-Trijodthyronin für die Pathogenese der Hyperthyreose ein wesentlicher Faktor ist.

Die L-Thyroxin-Konzentration im Serum ist im wesentlichen für die Höhe des Anteiles an sog. freiem L-Trijodthyronin verantwortlich (38). Diese Tatsache ist von GOLD et al (54, 55) benutzt worden, um darauf eine Bestimmung für die Konzentration von L-Thyroxin im Serum aufzubauen. Unsere Versuche boten gegenüber diesem Verfahren, welches im übrigen sehr von der Vollständigkeit der alkoholischen Extraktion des L-Thyroxins aus dem Probanden-Serum abhängt, den Vorteil, daß die L-Thyroxin-Konzentration nicht bezüglich ihrer Wirkung auf die L-Trijodthyronin-¹³¹Jod-Bindung in einem gepoolten Normalserum, sondern für die tatsächlichen Proteinbindungsverhältnisse im Serum des zu beurteilenden Patienten untersucht wurde.

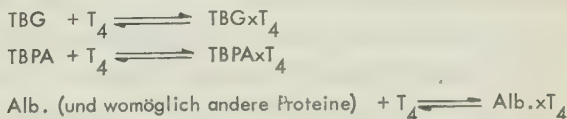
Bei der Bindung des Hormons an das Dextran-Gel handelt es sich um Adsorptionsvorgänge (7). Das Dextran-Gelgebundene L-Trijodthyronin wird durch einfache Elution mit einem Gelbettvolumen an Puffer, dessen pH im physiologischen Bereich liegt, nicht aus der Säule gewaschen wie beispielsweise Ionen. Wir verwendeten daher zur Elution des dextrangebundenen L-Trijodthyronin-¹³¹Jods Normalserum, dessen Proteine eine größere Affinität zu L-Trijodthyronin besitzen, als das relativ inerte Dextran-Gel. Der gleiche Effekt wird erzielt, wenn alkalische Lösungen, wie NaOH oder NH₃ als Elutionsmittel benutzt werden (46). Beide Verfahren ermöglichen die Dextran-Gelsäulen wiederholt zu benutzen.

Das in steigender Konzentration dem Serum zugesetzte nicht markierte L-Trijodthyronin führt zu einer je nach dem Schilddrüsenfunktionszustand mehr oder weniger großen Verminderung des prozentualen Anteiles des proteingebundenen L-Trijodthyronin-¹³¹Jods (Verdrängungsversuche). Theoretisch müßte mit Erhöhung der Konzentration eines Liganden (T_3) der prozentuale Anteil der proteingebundenen Form dieses Liganden sich asymptotisch einem Nullwert nähern (56). Wird der Ligand jedoch von mehr als einem Protein gebunden und haben diese in verschiedener Konzentration vorliegenden Proteine unterschiedliche Affinität zu dem Liganden, so führt das zu einer erheblichen Abflachung der Asymptote, die sich jetzt nicht oder nur bei sehr hoher Konzentration dem Nullwert zu nähern braucht. Bei der Kurve handelt es sich daher um die Resultante der Sättigungskurven der verschiedenen Proteine für den Liganden (T_3) einerseits und der Verdrängungskurven für kompetitiv gebundene Substanzen (z.B. T_4) andererseits. In dem von uns gewählten Bereich der L-Trijodthyronin-Konzentration nimmt dementsprechend der prozentuale Anteil des proteingebundenen L-Trijodthyronins nur sehr langsam ab (Abb. 6), während die Menge des proteingebundenen L-Trijodthyronins steil zunimmt (Abb. 7). Daraus kann man schließen, daß die Gesamtbindungskapazität der Serumproteine für L-Trijodthyronin mit den in unseren Verdrängungsversuchen angewandten Hormonkonzentrationen bei weitem nicht ausgenutzt war. FRIIS (57) untersuchte die Sättigung der Serumproteine bei Zusatz von L-Trijodthyronin und L-Thyroxin mit der Methode des Erythrocyten-Aufnahmetestes. Er fand ebenfalls eine über weite Konzentrationsbereiche zunehmende Menge an gebundenem L-Trijodthyronin, die schließlich zu einem Plateau führte.

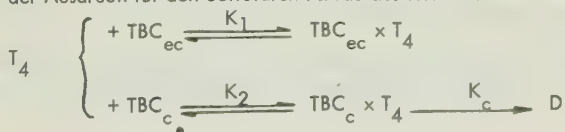
Die Bestimmung der Bindung von zugesetztem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod an Serumproteine läßt sich durch Anwendung der Zonelektrophorese verfeinern. Durch diese Methode wird es möglich zu messen, wieviel L-Trijodthyronin-¹³¹Jod an das thyroxinbindende Globulin (TBG) fixiert wird (58). Bei Zusatz von nicht markiertem L-Trijodthyronin (bis $0,5 \mu\text{g/ml}$) erniedrigt sich der Anteil des an TBG gebundenen L-Trijodthyronin-¹³¹Jods. Dementsprechend ist auch bei Zusatz von L-Thyroxin-¹³¹Jod der an TBG gebundene Anteil bei Schilddrüsenüberfunktion erniedrigt und bei Schilddrüsenunterfunktion erhöht (59). —

Papierelektrophoretische Auftrennung des Serums zeigt, daß sich das L-Thyroxin nicht nur an die spezifischen Proteine der Inter-alpha-Phase bindet, sondern auch die weniger spezifischen Präalbumine und Albumine mit L-Thyroxin beladen sind (49). Bei der Untersuchung der Bindungskapazität des Serums für L-Thyroxin fanden ROBBINS und RALL (60) bei einer Konzentration an L-Thyroxin, die etwa das zwei-bis dreifache des Normalen betrug, eine zunehmende Abwanderung des L-Thyroxins vom TBG zum Albumin und anderen Proteinen. Die Untersuchung der Bindung von Analogen an Albumin zeigte, daß die Bindung von D- und L-Thyroxin gleich stark war, also nicht stereospezifisch ist (97), und daß L-Trijodthyronin wesentlich schwächer gebunden wurde. Auch Salicylsäure und Fettsäuren können L-Thyroxin vom Albumin verdrängen (vgl. Tab. 16). STERLING (61, 93) hat die Kinetik der Bindung des L-Thyroxins an Albumin genauer untersucht. Die Affinität des L-Thyroxins zu den Serumproteinen absteigend vom thyroxinbindenden Globulin (TBG) über die Präalbumine (TBPA) zu den Albuminen ist zwei-bis sechsmal so groß wie für L-Trijodthyronin (TATA, ROBBINS, KALLEE 1959, 27). Bei der Messung der TBG-Bindungskapazität im Tris-Maleat-Puffer fand INGBAR (62, 63) eine Sättigung des TBG bei $0,22 \mu\text{g T}_4/\text{ml}$. Das TBPA war bei $1,20 \mu\text{g T}_4/\text{ml}$ gesättigt.

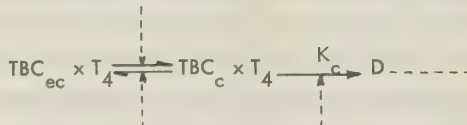
INGBAR und FREINKEL (64) schließen aus ihren Untersuchungen, daß eine Reihe von Gleichgewichten zwischen "freiem" L-Thyroxin und L-Thyroxinbindenden Proteinen und dem Hormon-Protein-Komplex bestehen:



Den Umsatz des L-Thyroxins beschreiben sie mit folgenden Gleichungen. Dabei ist D der Ausdruck für den cellulären Abbau des Hormons:



Die Autoren postulieren ein Gleichgewicht zwischen proteingebundenem L-Thyroxin und extracellulären Bindungsfaktoren (TBC_{ec}) einerseits, sowie den cellullären Bindungsstätten (TBC_c) und cellullär gebundenem L-Thyroxin andererseits, deren Konzentration ihrerseits einen Einfluß auf den cellullären Umsatz an Schilddrüsenhormon haben:



Die letzte Formel wird der Vorstellung gerecht, daß das Maß der Beeinflussung des cellullären Stoffwechsels durch Schilddrüsenhormone von der Menge an cellullär gebundenem L-Thyroxin ($TBC_c \times T_4$) abhängig ist. In in vitro Versuchen fanden FREINKEL und Mitarbeiter (65), daß sich L-Thyroxin kompetitiv zwischen extracellulären L-Thyroxinbindenden Komponenten und den Zellen von Gewebsschnitten verteilte.

Unterschiede in den Bindungsverhältnissen der Schilddrüsenhormone sind für die Klinik von Bedeutung, wie aus der Besprechung folgender Befunde hervorgeht. Es sind Fälle von Schilddrüsenunterfunktionen mit erhöhtem $PB^{127}I$ beschrieben worden, bei denen die Menge des TBG erhöht war und der T_3 -RBC-Uptake erniedrigt war (66). Ebenso wie Fälle von Hyperthyreosen mit niedrigem $PB^{127}I$ -Werten bekannt sind, bei denen das TBG erniedrigt und der T_3 -RBC-Uptake erhöht war. Von VIGIER (12) fand bei 41 hyperthyreoten Patienten in drei Fällen $PB^{127}I$ -Werte unter $7,0 \mu g\%$. Bei uns lagen zwei $PB^{127}I$ -Werte von 41 hyperthyreoten Patienten im Normalbereich der Euthyreosen (Abb. 22). Möglicherweise kommen Hyperthyreosen mit bevorzugter Bildung von L-Trijodthyronin vor, welche dann kein erhöhtes $PB^{127}I$ (67) haben müssen. Daß in der Schwangerschaft erhöhte $PB^{127}I$ -Werte bestehen können, ohne daß ein hyperthyreoter Funktionszustand vorliegt, ist auf die erhöhte L-Thyroxin-Bindung zurückzuführen, wie das DOWLING et al schon 1956 mitteilten (68). Ferner findet sich postoperativ häufig eine Erhöhung des "freien" L-Thyroxin von z.B. 3×10^{-11} auf 6×10^{-11} M und eine Abnahme der Bindungskapazität des L-Thyroxinbindenden Präalbumins (69) bei konstant bleibendem

PB¹²⁷I. Die Erhöhung des "freien", d.h. dialysierbaren L-Thyroxin-¹³¹Jods kommt auch bei unspezifisch kranken Patienten (70) durch Verminderung der Bindungskapazität des Präalbumins (TBPA) zustande. HAMOLSKY et al (43) fanden beim T₃-RBC-Uptake-Test erhöhte L-Trijodthyroninaufnahmen bei Nephrosen, gewissen Lebererkrankungen, metastasierten Carcinomen, erhöhtem CO₂-Partialdruck infolge respiratorischer Insuffizienz, paroxysmaler Vorhoffarrhythmie und Antikoagulantientherapie. Die Methode der Dextran-Gelfiltration wurde von uns noch nicht daraufhin untersucht, bei welchen nicht thyreogenen Krankheitszuständen pathologische L-Trijodthyronin-Proteinbindungsverhältnisse vorliegen können; die Verhältnisse dürften ähnlich wie beim T₃-RBC-Uptake-Test liegen (43).

Der T₃-RBC-Uptake-Test wurde schließlich zur Beurteilung einer thyreostatischen oder thyreomimetischen Therapie (43) herangezogen. Exogene Jodgaben hatten keinen Einfluß auf sein Ergebnis, wie wir das auch bei der Dextran-Gelfiltration fanden. Den Einfluß der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen auf die uns zur Verfügung stehenden Verfahren der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (¹³¹Jod-Speicherungstest, PB¹²⁷I, Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin-¹³¹Jod mittels Dextran-Gelfiltration) haben wir noch nicht systematisch untersucht. Verabfolgung von Thyreoidesicca-Präparaten haben sehr unterschiedliche Effekte auf das PB¹²⁷I, welches dabei entweder erhöht oder im Normalbereich ist. Bei hypothyreoten Patienten fanden BRAVERMAN und INGBAR (67), daß L-Trijodthyronin das niedrige PB¹²⁷I praktisch nicht erhöht, während das L-Thyroxin das PB¹²⁷I über den Normalbereich erhöhte. LEVY et al (71) untersuchten bei gesunden Freiwilligen den Effekt der Verabreichung von L-Trijodthyronin und L-Thyroxin. Beide Hormone supprimierten die Schilddrüsenfunktion. Während L-Thyroxin eine Steigerung des RBC-Uptake und eine Erhöhung des PB¹²⁷I hervorriefen, erniedrigte L-Trijodthyronin die Werte für proteingebundenes ¹²⁷Jod und hatte keinen Einfluß auf den RBC-Uptake-Test.

Die Werte des proteingebundenen ¹²⁷Jods und die des sog. freien L-Trijodthyronin-¹³¹Jods sind korreliert, d.h. einem hohen PB¹²⁷I-Wert entspricht

ein hoher Wert für sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod, bzw. ein niedriger Wert für das proteingebundene L-Trijodthyronin-¹³¹Jod. Bei der geringen Anzahl der von uns untersuchten Patienten in den einzelnen Funktionsgruppen (Hypothyreose, Euthyreose und Hyperthyreose) ließ sich diese Korrelation nur in der hyperthyreoten Patientengruppe nachweisen. Für Euthyrosen und Hypothyrosen bestand keine Korrelation. Wir versuchten deshalb alle PB¹²⁷I-Werte und die dazugehörigen Werte für das sog. freie L-Trijodthyronin-¹³¹Jod der drei Funktionsgruppen zusammen zu korrelieren. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) ergab einen Wert (0,61), der mathematisch einer schwachen Korrelation entspricht. Bei einer größeren Anzahl von Patienten müßte vermutlich in allen Einzelgruppen eine Beziehung zu errechnen sein. STERLING (49) fand ebenso eine Proportionalität zwischen den Werten des proteingebundenen ¹²⁷Jods und den Ergebnissen des T₃-Resin-Uptake-Testes.

Aussagen über die Wertigkeit klinischer Symptome und anamnestischer Angaben sind nur dann ernsthaft verwertbar, wenn die klinische Diagnose durch vollständige und zuverlässige Laboratoriumsuntersuchungen gesichert und untermauert wurde (72-76, 94), was nicht bei allen Mitteilungen zu diesem Problem der Fall war. Die Angaben der Treffsicherheit klinischer Untersuchung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion decken sich bei sehr vielen Autoren (55, 73-75) weitgehend. Bemerkenswert ist, daß eigentlich immer nur euthyreote und hyperthyreote Funktionszustände betrachtet und analysiert wurden. Hier ist eine gute Differenzierung zwischen beiden Krankheitsbildern mit Hilfe anamnestischer Befragung und klinischer Untersuchung möglich. Die Treffsicherheit lag bei den meisten Autoren um 85 %. Etwas besser als die euthyreoten Funktionszustände wurden meist Schilddrüsenüberfunktionen diagnostiziert. Schwierigkeiten bestehen besonders bei Fällen mit oligosymptomatischer Überfunktion und bei Patienten mit ausgeprägter vegetativer Symptomatik oder hypothyreoten Funktionszuständen (77). Die diagnostische Treffsicherheit des T₃-Resin-Uptake-Testes beträgt nach HORSTER und KLEIN (39) etwa 75 %. Die Trennschärfe der von uns angewandten Laboratoriumsuntersuchungen konnte bei der kleinen Zahl der von uns untersuchten Patienten zwar erkannt, jedoch statistisch zum Teil nicht ausreichend belegt werden. Über Wertigkeit, Störungs-

anfälligkeit und Trennschärfe der Methoden wurde unter ERGEBNISSE mehrfach eingegangen.

Die Diagnose der Hypothyreose ist in nicht ausgeprägten Fällen sowohl klinisch als auch blutchemisch oft sehr schwierig zu stellen (77), vor allem auch dann, wenn das klinische Bild und der nuclearmedizinische Befund divergieren.

Fließende Übergänge zwischen euthyreotem und hypothyreotem Funktionszustand sind nicht selten, z.B. nach Schilddrüsenentzündungen, Strumaresektionen und ¹³¹Jod-Therapie. DUNN und CHAPMAN (78) und GREEN und WILSON (79) berichten von einer zunehmenden Zahl von Hypothyreosen nach ¹³¹Jod-Therapie. Bei der Hypothyreose überlappen die Werte für proteingebundenes ¹²⁷Jod und für proteingebundenes und sog. freies L-Trijodthyronin-¹³¹Jod mit denen der Euthyreosen. Nur bei der Untersuchung von ausgewählten extrem pathologischen Schilddrüsenunterfunktionen liegen die Werte für sog. freies und proteingebundenes L-Trijodthyronin-¹³¹Jod ohne Überlappungen außerhalb der Normalbereiche, wie das von CUARON (9,44) behauptet wurde. Variation der Dextran-Gelmenge und die Durchführung von Verdrängungsversuchen ermöglichen zusammen mit dem ¹³¹Jod-Speicherungstest und der Bestimmung des proteingebundenen ¹²⁷Jods jedoch meist die Diagnose.

Mit den Hyperthyreosen wurden nur solche "toxischen Adenome" verglichen (s.ERGEBNISSE), bei denen eine echte Schilddrüsenüberfunktion nachgewiesen wurde (80). Definitionsgemäß ist das toxische Adenom ein gutartiger Schilddrüsentumor mit einer von der hypophysären Regulation unabhängigen Hormonbildung. Solche autonomen Zonen müssen nicht immer zu einer Überhöhung des Hormonspiegels im Blut führen, das heißt zu einer Thyreotoxikose, wie nach der etwas irreführenden Bezeichnung "toxisches Adenom" angenommen werden könnte. Ein mit der Szintigraphie erfaßbarer, vermehrt speichernder Bezirk in der Schilddrüse kann nämlich bei der Untersuchung des PB¹²⁷I und der L-Trijodthyronin-Bindungsverhältnisse völlig normale Werte ergeben. Bei einem Teil der Fälle besteht also lediglich szintigraphisch ein warmer oder heißer Knoten (81). Die Diagnose "kompensiertes oder dekompenziertes toxisches Adenom" sollte als rein szintigraphisch-deskriptiver Begriff verstanden werden.

Klinisch sollte also zwischen nicht toxischen, subtoxischen und toxischen Adenomen unterschieden werden (82).—Es wird berichtet, daß die Symptomatik der toxischen Adenome gerade durch ein frühes Auftreten cardialer Störungen (Extrasystolie, Tachyarrhythmie etc.) charakterisiert sei (80). Hier besteht die Gefahr durch den zur Diagnose eines kompensierten toxischen Adenoms notwendigen L-Trijodthyronin-Suppressionstest einen Angina pectoris-Anfall oder sogar einen Myocardinfarkt auszulösen, besonders bei hoher L-Trijodthyronin-Dosierung (12).

Wir fanden bei der Auswertung unserer ¹³¹Jod-Zweiphasenteste (53) eine Anzahl von Patienten, die eine erhöhte ¹³¹Jod-Speicherung (Jodidphase) und einen beschleunigten ¹³¹Jod-Umsatz (Hormjod-Phase) zeigten, auch ohne daß eine Überfunktion vorlag. Dabei handelt es sich um ehemalige Hyperthyreosen, endokrine Ophthalmopathien ohne Überfunktion, operativ oder mit ¹³¹Jod behandelte Hyperthyreosen und verkleinerte Strumen und sogar bei manchen euthyreoten Patienten, die allerdings meistens eine Struma aufwiesen. Diese Befunde stehen im Einklang mit den in der Literatur (27, 72, 76) beschriebenen Fällen. HORST (72) und KLEIN (76) berichten ferner von gesteigertem ¹³¹Jod-Umsatz in Fällen mit einer Struma lymphomatosa HASHIMOTO und bei Patienten mit dekompensierten Jodfehlverwertungsstörungen und schließlich bei Kranken, die mit schilddrüsenhemmenden Substanzen – antithyreoidalen Medikamenten – behandelt wurden. Bei der letzten Gruppe von Patienten handelt es sich um ein sog. Reboundphänomen. Nach Absetzen von Perchlorat findet sich ein Absinken des anorganischen Jods im Plasma und eine erhöhte Jodclearance der Schilddrüse bei normaler absoluter Jodaufnahme (83).

Eine gesteigerte Jodraffung ohne beschleunigten ¹³¹Jod-Umsatz dagegen findet man während der Schwangerschaft und bei Östrogen-Medikation, bei manchen kompensierten und dekompensierten Jodfehlverwertungen, beim sog. Hypertyreoid nach HENNING, BILLION (kompensierte Hyperplasie, BANSI) – wir nannten die Fälle jodavide Euthyreosen – und bei Jodmangel (20, 84, 85, 86).

Beim sporadischen euthyreoten Kropf finden sich oft niedrige Konzentrationen an anorganischem Jod im Plasma und erhöhte ¹³¹Jod-Umsätze (84). Erniedrigte

Werte für anorganisches Jodid gehen mit erhöhter Schilddrüsen Clearance für ^{131}J Jodid und erhöhter ^{131}J Jod-Aufnahme einher (20). Das in der Schilddrüse befindliche Jod kann keinesfalls als homogenes System aufgefaßt werden. So konnte SCHNEIDER (87) zeigen, daß bei Schilddrüsen die mit ^{125}J über längere Zeit markiert worden waren, akut zugeführtes ^{131}J bevorzugt in die Schilddrüsenhormone eingebaut wird, welche zuerst in die Blutbahn gelangen. Es gibt in der Schilddrüse also offensichtlich Kompartimente mit schnellerem Jodumsatz. Nach HARRISON (85) haben Patienten mit einem Kropf nach der Diätanamnese eine erniedrigte Jodzufuhr (Abneigung gegen Fisch) und dementsprechend eine herabgesetzte Jodausscheidung im Urin. Ob der Jodmangel allein die Ursache des endemischen Kropfes ist, muß als unwahrscheinlich gelten. Man diskutiert heute im allgemeinen die Möglichkeit, daß ein Jodid-Mangel auf einen latenten Defekt der Schilddrüsenhormonsynthese (abortive Dysmorphogenese) trifft und dann zum Entstehen eines Kropfes führt. Daß beim sporadischen Kropf nahezu regelmäßig ein Defekt der Hormonsynthese vorkommt, berichtete DIMITRIADOU (88). Auch REINWEIN und KLEIN (89,90) fanden den Gesamtjodgehalt der jodaviden Strumen gegenüber Strumen mit nur mäßig beschleunigtem Jod-Umsatz erniedrigt und nahmen dafür Defekte der Hormonsynthese an. Von VIGIER (12) fand in einem Jodmangelgebiet (Bern), daß 40 % (!) aller Euthyreosen eine erhöhte Umwandlungsrate für ^{131}J aufwiesen und 20 % ein erhöhtes PB^{131}I . Auch wir sind der Ansicht, daß bei Schilddrüsenüberfunktion zwar praktisch immer ein vermehrter ^{131}J Jod-Umsatz nachweisbar ist, umgekehrt beweist dieser Befund jedoch keineswegs die Diagnose einer Hyperthyreose.

Ein besonderes Problem in der Schilddrüsendiagnostik bieten jene Fälle, deren ^{131}J Jod-Diagnostik durch extrathyreoidale Krankheitsprozesse (s.o.) und exogene Faktoren gestört wird. Diese Störfaktoren greifen an den verschiedensten Stellen der Hormonsynthese und deren zentraler Regulation, am Transport der Hormone im Blut oder am peripheren Wirkungsort an (27,73,76,86,91,92). Neuere Untersuchungsmethoden gestatten jedoch in den meisten Fällen eine Klärung des Schilddrüsenfunktionszustandes dadurch, daß auch sie an verschiedenen Stellen des Jod-Hormon-Stoffwechsels angreifen und eine Reihe von Parametern liefern, die mosaikartig zusammengetragen, Aussagen über die Schilddrüsenfunktion erlauben, auch dann, wenn die eine oder andere Untersuchung durch endogene oder exogene Faktoren unbrauchbar wurde (vgl. ERGEBNISSE)

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ausführlich über die Techniken der Bestimmungen des proteingebundenen ^{127}J ods und des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J od, ferner von der Durchführung der ^{131}J od-Speicherungsteste, des L-Trijodthyronin-Suppressionstestes, sowie des TSH-Testes berichtet. Neben den bewährten älteren Verfahren der Bestimmung des PB^{127}I und der ^{131}J od-Speicherung hat sich die Bestimmung des Verhältnisses von sog. freien zu proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J od mittels Dextran-Gelfiltration bei Ausnutzung der Verdrängung von proteingebundenem L-Trijodthyronin- ^{131}J od durch nicht markiertes Hormon und Variation der Dextran-Gelmenge als gute Differenzierungsmöglichkeit der Schilddrüsenfunktionszustände erwiesen. Bei dem Verfahren wird der Patient nicht mit radioaktivem Jod belastet, ein für die Kinderklinik wichtiger Gesichtspunkt. Manche Störfaktoren, die den ^{131}J od-Speicherungstest und die Bestimmung des proteingebundenen ^{127}J ods verfälschen, hatten keinen Einfluß auf die mit der Dextran-Gelfiltration untersuchten Proteinbindungsverhältnisse für L-Trijodthyronin. Von besonderer Bedeutung für die Klinik ist die Tatsache, daß dieses Verfahren auch nach vorausgegangener Jodapplikation (z.B. Röntgenkontrastmittel) Aussagen über den Schilddrüsenfunktionszustand erlaubt. Mit der Bestimmung des sog. freien L-Trijodthyronin- ^{131}J od würde ein physiologisch und pathogenetisch wichtiger Parameter der Schilddrüsenfunktion ermittelt. Auf Grund dieser Tatsachen muß diese Methode als Bereicherung der bisherigen Untersuchungsmethoden des Schilddrüsenfunktionszustandes angesehen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. HAMOLSKY, M.W., M.STEIN and A.S.FREEDBERG: The Thyroid Hormone Plasma Protein Complex in Man. A New In Vitro Method for Study of "Uptake" of Labelled Hormonal Compounds by Human Erythrozytes. J.Clin.Endocr.17, (1957) 33
2. SHAPIRO, B. and J.L. RABINOWITZ: A Chromatographic Method Utilizing Sephadex for the Separation of free Iodide, Protein Bound and Unbound Triiodothyronine in Sera. J.Nuclear Med.3, (1962) 417
3. RABINOWITZ, J.L., B.SHAPIRO and Ph.JOHNSON: "Sephadex Chromatographic" Test in the Evalution of Thyroid Function. J.Nuclear Med. 4, (1963) 139
4. STUMPF, W. und E.H.GRAUL: In-vitro-Bestimmung der Schilddrüsenfunktion mit dem Serum - T3-Test. Med.Klin. 58, (1963) 192
5. BARKER, S.B., M.J.HUMPHREY and M.H.SOLEY: The Clinical Determination of Protein Bound Iodine. J.Clin.Invest.30, (1951) 55
6. BARKER, S.B.: Determination of Protein Bound Iodine. J.Biol.Chem. 173, (1948) 715
7. FLODIN, P.: Dextran Gels and Their Applications in Gel Filtration. Dissertation, Uppsala 1962, 85 pp.
8. LOWRY, O.R., N.J.ROSEBROUGH, A.L.FARR and R.V.RANDALL: Protein-Measurement with the Folin-Phenol-Reagent. J.Biol.Chem.193, (1951) 265
9. CUARÓN, A. and M.E.FUCUGAUCHI: The Binding of ¹³¹J-Triiodothyronine by Serum Proteins as an In Vitro Test of Thyroid Function. Acta Endocr. 46, (1964) 161
10. BARKER, S.B.: Further Studies on the Ceric Sulphate-Arsenious Acid Reaction for the Detection of Various Analogues of Thyroxine, Biochem.J. 90, (1964) 214
11. DUBRAVCIK, M.: Determination of Iodine in Natural Waters. Analyst 80, (1955) 295
12. VIGIER von: Probleme der Hyperthyreosedagnostik. Helv.Med.Acta 31, (1964) 191
13. DIEM, K.: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. J.R.Geigy S.A. Basel, 1960, 146 ff.
14. SALTER, W.T. and E.A.McKAY: Iodine in Blood and Thyroid of Man and Small Animals. Endocrinology 35, (1944) 380
15. BENOTTI, J. and N.BENOTTI: Protein Bound Iodine, Total Iodine and Butanol-extractable Iodine by Partial Automation. Clin.Chem.9, (1963) 409

16. KLEIN, E.: Die Bestimmung kleinster Jodmengen im Blut. *Biochem. Zschr.* 322, (1952) 388
17. SPITZY, H., M. REESE und H. SKRUBE: Eine neue, einfache Jodbestimmung im Blutserum unter Anwendung der Isothermdiffusion. *Mikrochim. Acta (Wien)* 4, (1958) 488
18. KOTZAUREK, R.: Die Butanolextraktion als Ergänzung zur Jodbestimmungsmethode nach SPITZY, REESE und SKRUBE. *Klin. Wschr.* 38, (1960) 995
19. KUTZIM, H.: Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jod¹²⁷ im Serum in Relation zum Radiojodtest. *Verhdlg. Dt. Ges. Inn. Med.* 70, (1964) 916
20. WAYNE, E. J., D. A. KOUTRAS und W. D. ALEXANDER: Clinical Aspects of Iodine Metabolism. Blackwell Scientific Publications Oxford 1964, 237 ff
21. LINSK, J. A., B. C. PATON, M. PERSKY: The Effect of Phenyl-butazone and a Related Analogue (G25671) Upon Thyroid Function. *J. Clin. Endocr.* 17, (1957) 416
22. BENEDEK, T. G.: Goiter Formation as a Result of Therapy with Phenylbutazone and Vitamin A. *J. Clin. Endocr.* 22, (1962) 959
23. LÜLLMANN, H.: Nebenwirkungen von Phenylbutazon. *Dt. Med. Wschr.* 87, (1962) 30
24. MORGANS, M. E. and W. R. TROTTER: The Anti-Thyroid Effect of Phenylbutazone. *The Lancet* ii, (1955) 164
25. GREEN, T. W., W. E. WHITE, E. P. ENGELMANN and M. A. KRUPP: Effect of Butazolidin on ¹³¹I-Uptake by the Thyroid Function. II. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 82, (1953) 155
26. MILNE, K. and M. A. GREER: Comparison of the Effects of Propylthiouracil and Sulfadiazine on Thyroidal Biosynthesis and the Manner in which they are Influenced by Supplemental Iodide. *Endocrinology* 71 (1962) 580
27. VANOTTI, A.: Beeinflussung der Radiojoddiagnostik durch extrathyreoidale Krankheitsprozesse und exogene Faktoren. *Verhdlg. Dt. Ges. f. Inn. Med.* 70, (1964) 851
28. OPPENHEIMER, J. H. and R. R. TAVERNETTI: Studies on the Thyroxine-Diphenyl-hydantoin Interaction Effect of 5,5'-diphenylhydantoin on the Displacement of L-Thyroxine from Thyroxine-Binding Globulin (TBG). *Endocrinology* 71, (1962) 496
29. MACGREGOR, A. G. and A. R. SOMMER: The Anti-Thyroid Action of Para-aminosalicylic Acid. *The Lancet* ii, (1954) 931
30. BROWN, J. and D. H. SOLOMON: Effects of Tolbutamide and Carbutamide on Thyroid Function. *Metabolism* 5, (1956) 813

31. GROSVENOR, C.E.: Effects of Estrogens Upon Thyroidal 131 I Release and Excretion of Thyroxine in Ovariectomized Rats. *Endocrinology* 70, (1962) 673
32. WIKHOLM, G. and J.EINHORN: Effect of Prednisolone and Triiodothyronine on Thyroid Function in Hyperthyroidism. *J.Clin.Endocr.* 23, (1963) 76
33. SHERER, M.G. and B.N.SIEFRING: Effect of Prednisolone and Prednisone on Thyroid Function With Special Reference to Thyroxine-Binding Protein in Nephrosis. *J.Clin.Endocr.* 12, (1956) 643
34. HILL, S.R., R.S.REISS, P.H.FORSHAM and G.W.THORN: Effect of Adrenocorticotropin and Cortisone on Thyroid Functions: Thyroid-Adrenocortical Interrelationships. *J.Clin.Endocr.* 10, (1950) 1375
35. BERSON, S.A. and R.S.YALOW: Effect of Cortisone on Iodine Accumulating Function of Thyroid in Euthyroid Subjects. *J.Clin.Endocr.* 12, (1952) 40
36. ZINGG, W. and W.F.PERRY: The Influence of Adrenal and Gonadal Steroids on the Uptake of Iodine by the Thyroid Gland. *J.Clin.Endocr.* 13, (1953) 712
37. TAGUCHI, J.T., C.P.POWELL and N.F.NICKERSON: Thyroidal 131 I-Uptake Pattern Following Iodides. *Arch.Inter.Med.* 112, (1963) 569
38. SANTOS, M.A. and J.L.RABINOWITZ: L-Triiodothyronine Binding to Serum Protein. Competition by Thyroxine (29072). *Proc.of the Soc.for Experimental Biology and Med.* 115, (1964) 901
39. HORSTER, F.A. und E.KLEIN: Die Anwendung von radioaktivem Trijodthyronin zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion in vitro. *Dt.Med. Wschr.* 89, (1964) 983
40. GODDEN, D.J. and E.S.GARNETT: The 131 I-Triiodothyronine-Resin-Uptake Test. *J.clin.Endocr.* 29, (1964) 167
41. STERLING, K. and M.TABACHNICK: Resin-Uptake of 131 I-Triiodothyronine as a Test of Thyroid Function. *J.Clin.Endocr.* 21, (1961) 456
42. MITCHELL, M.L., A.B.HARDEN and M.E.O'Rourke: The In Vitro Resin Sponge Uptake of Triiodothyronine- 131 I From Serum in Thyroid Disease and in Pregnancy. *J.Clin.Endocr.* 20, (1960) 1474
43. HAMOLSKY, M.W., A.GOLDETZ and A.S.FREEDBERG: The Plasma Protein-Thyroid Hormone Complex in Man. Further Studies on the Use of the In Vitro Red Blood Cell Uptake of 131 I-L-Triiodothyronine as a Diagnostic Test of Thyroid Function. *J.Clin.Endocr.* 19, (1959) 103
44. CUARÓN, E.: The In Vitro Uptake of 131 I-Triiodothyronine by Erythrocytes and its Binding by Serum Proteins. *Proc.Vth Internat.Thyroid Conference Rome 1965, Abstr.* 67
45. SCRIBA, P.C., H.G.HEINZE, R.Landgraf, K.W.FREY und K.SCHWARZ: Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion mit der Bestimmung des Verhältnisses von sogenanntem freien zu proteingebundenem Trijodthyronin im Serum mittels Dextran-Gelfiltration. *Verhdlg.d.Dt.Ges.f. Inn.Med.* 1965

46. SCRIBA, P.C., H.G. HEINZE, R. LANDGRAF, K.W. FREY und K. SCHWARZ: The Effect of Excess Triiodothyronine-¹²⁷I Added In Vitro on Serum Protein Bound and Free Triiodothyronine-¹³¹I. Proc. Vth Internat. Thyroid Conference Rome 1965, Abstr. 347
47. LANDGRAF, R., H.G. HEINZE, K. SCHWARZ und P.C. SCRIBA: Clinical Evaluation of Determinations of Free and Serum Protein Bound Triiodothyronine (Dextran Gel Filtration). Vth Acta Endocr. Congress Hamburg 1965
48. LEE, N.D., R.J. HENRY and O.J. GOLUB: Determination of the Free Thyroxine Content of Serum. J. Clin. Endocr. 24, (1964) 486
49. STERLING, K.: Thyroxine in Blood. Mayo Clinic Proc., Vol. 39 1964
50. RAWSON, R.W., W.L. MONEY, R.L. KROC, S. KUMAOKA, R.S. BENUA and R.D. LEEPER: A Dissociation of Thyroid Hormonal Effect by Structural Alterations of the Thyroxine Molecule. Am. J. Med. Sci. 238, (1959) 261
51. BLACKBURN, C.M., W.M. McCONAHEY, F.R. Jr. KEATING and A. ALBERT: Calorigenic Effects of Single Intravenous Doses of L-Triiodothyronine and L-Thyroxine in Myxedematous Persons. J. Clin. Invest. 33, (1954) 819
52. BARKER, S.B.: Peripheral Actions of Thyroid Hormons. Feder. Proc. 21, (1962) 635
53. HORST, W.: Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechselstudiums zur Diagnostik thyreoidaler und extrathyreoidaler Erkrankungen. Klin. Wschr. 30, (1952) 439
54. MURPHY, B.E.P. and C.J. PATTEE: Determination of Thyroxine Utilizing the Property of Protein Binding. J. Clin. Endocr. 24 (1964) 187
55. GOLD, A., MURPHY, B.P. and C.J. PATTEE: Evaluations of the Diagnostic Validity of a New Method of Serum Thyroxine Assay. Proc. Vth Internat. Thyroid Conference, Rome 1965, Abstr. 224
56. MURPHY, B.E.P.: Application of the Property of Protein-Binding to the Assay of Minute Quantities of Hormone and Other Substances. Nature, Vol. 201 (1964) 679
57. FRIIS, Th.: On the Mechanism of the In Vitro Uptake of L-Triiodothyronine by Human Erythrocytes. Acta Endocr. 33, (1960) 134
58. MITCHELL, M.L., A.H. BRADFORD and S. COLLINS: Differences in the Interaction of Triiodothyronine-¹³¹I with Serum Proteins in Vitro. J. Clin. Endocr. Metab. 24, (1964) 867
59. ALBRIGHT, E.C., F.C. LARSON and W.D. DEISS: Thyroxine-Binding Capacity of Serum α_2 -Globuline in Hypothyroid, Euthyroid and Hyperthyroid Subjects. J. Clin. Invest. 34, (1955) 44
60. ROBBINS, J. and J.E. RALL: Thyroxine-Binding Capacity of Serum in Normal Man. J. Clin. Invest. 34, (1955) 1324 and 1331

61. STERLING, K.: Molecular Structure of Thyroxine in Relations to its Binding by Human Serum Albumin. *J. Clin. Invest.* 43, (1964) 1721
62. INGBAR, S. H.: *Endocrinology* 63, (1958) 156 zitiert nach ROBBINS, J. and J. E. RALL: Protein Associated with the Thyroid Hormones. *Physiol. Rev.* 40, (1960) 415 ff.
63. INGBAR, S. H.: The Interaction of the Thyroid Hormones with the Proteins of Human Plasma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86, (1960) 440
64. INGBAR, S. H. and N. FREINKEL: Regulation of the Peripheral Metabolism of the Thyroid Hormones. *Rec. Progr. Horm. Res.* XVI (1960) 353 ff.
65. FREINKEL, N., S. H. INGBAR, J. T. DOWLING and B. R. FINE: The Influence of Extracellular Thyroxine-Binding Protein upon the Accumulation of Thyroxine by Tissue Slices. *J. Clin. Invest.* 36, (1957) 25
66. LEMARCHAND-BÉRAUD, T. M. R. ASSAYAH and A. VANOTTI: Alterations of Thyroxine-Binding Protein in Clinically Hypo- and Hyperthyroid Patients with Normal PBI-Level. *Acta Endocr.* 45, (1964) 99
67. BRAVERMAN, L. E. and S. H. INGBAR: Anomalous Effects of Certain Preparations of Dessicated Thyroid on Serum Protein Bound Iodine. *New Engl. J. Med.* 270, (1964) 439
68. DOWLING, J. T., N. FREINKEL and S. H. INGBAR: Thyroxine-Binding by Sera of Pregnant Women, Newborn Infants and Women with Spontaneous Abortion. *J. Clin. Invest.* 35, (1956) 1263
69. SURKS, M. I. and J. H. OPPENHEIMER: Postoperative Changes in the Concentration of Thyroxine-Binding Prealbumin and Serum Free Thyroxine. *J. Clin. Endocr. Metab.* 24, (1964) 794
70. OPPENHEIMER, J. H., R. SQUEF, M. J. SURKS and H. HAUER: Binding of Thyroxine by Serum Proteins Evaluated by Equilibrium Dialysis and Electrophoretic Techniques. Alteration in Non-Thyroidal Illness. *J. Clin. Invest.* 42, (1963) 1769
71. LEVY, R. P., J. S. MARSHALL and W. L. McGUIRE: The Effect of Thyroxine and Triiodothyronine Treatment on the Resin Uptake of 131 -Thyroxine and Triiodothyronine. *Metabolism* 13, (1964) 557
72. HORST, W., I. PETERSEN, J. K. THIEMANN und L. ZUKSCHWERT: Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen durch die Szintigraphie und das Radiojod-Dreiphasenstudium. *Dt. Med. Wschr.* 85, (1960) 711/728
73. KLEIN, E.: Fortschritte der Schilddrüsenforschung. OBERDISSE und KLEIN Stuttgart 1962
74. GÜNTHER, H., G. LAUBINGER, G. GENTERS, W. SEELHEIM, C. DAMMAN und A. KERN: Über die Aussagefähigkeit der klinischen Untersuchung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. *Med. Klin.* 59, (1964) 930

75. BÖRNER, W., M. LAUTSCH und E. MOLL: Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Med. Welt 1965 18-25
76. KLEIN, E.: Schilddrüsenfunktion und Jodstoffwechsel (Grundzüge der Schilddrüsendiagnostik). Internist 4, (1963) 297
77. KLUWE, H. und D. FARSCHDIPUR: Fehldiagnosen der Hypothyreose. Dt. Med. Wschr. 88, (1963) 2456
78. DUNN, J. T. and E. CHAPMAN: Rising Incidence of Hypothyroidism after Radioactive-Iodine Therapy in Thyrotoxicosis. New Engl. J. Med. 271, (1964) 1037
79. GREEN, M. and G. M. WILSON: Thyrotoxicosis Treated by Surgery of Iodine-131. British Med. J. (1964) 1005
80. GOLD, E.: Das toxische Adenom der Schilddrüse (Plummers Disease). Wiener Klin. Wschr. 76, (1964) 404
81. UTHGENANT, H. und J. WEINREICH: Über das toxische Adenom der Schilddrüse. Med. Klin. 60, (1965) 704
82. VAGUE, J., R. SIMONIN, G. MILLER and A. ALLAND: Diagnosis and Evaluations of Autonomous Thyroid Nodules. Proc. Vth Internat. Thyroid Conference Rome 1965, Abstr. 58
83. ALEXANDER, W. D., D. A. KOUTRAS, M. G. HARDEN and M. T. HARRISON: Iodine Deficiency After Treatment of Thyrotoxicosis with Anti-Thyroid Drugs. The Lancet, 1964, 558
84. ABOL-KHAIR, S. A. and J. CROOKS: A Comparative Study of Iodine Metabolism in Pregnancy, Sporadic Goiter and Thyrotoxicosis. Acta Endocr. (Kbh) 48, (1965) 14
85. HARRISON, M. T., R. M. G. HARDEN and E. WAYNE: Iodine Balance Studies and the Availability of Iodine. Proc. Vth Internat. Thyroid Conference Rome 1965, Abstr. 101
86. HORST, W.: Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1959, 789
87. SCHNEIDER, P. B.: Thyroidal Iodine Heterogeneity: "last come, first served" System of Iodine Turnover. Endocrinology 74, (1964) 973
88. DIMITRIADOU, A., R. SUWANIK and R. FRASER: Chromatographic Studies on Biopsy Specimens from Non-toxic Goiters in London Compared with those in Thailand. Proc. Royal Soc. Med. 57, (1964) 361
89. REINWEIN, D. und E. KLEIN: Die Zusammensetzung der jodhaltigen Verbindungen und ihre Beziehung zum Jodumsatz in euthyreoten Strumen. Acta Endocr. 41, (1962) 584
90. REINWEIN, D.: Über die Pathogenese der Struma. Dt. Med. Wschr. 88, (1963) 2493

91. MARINIS, S., S. DEBIASI und E. KALLEE: Verdrängung von ^{131}J -Trijodthyronin durch anionische Medikamente im Trijodthyronintest. *Acta Isotopica* 3, (1963) 41/269
92. HANSEN, H. H. und E. F. MOGENSEN: The Effect of Sodium Salicylate on the Uptake of ^{131}I -labelled L-Trijodothyronine by Human Erythrocytes. *Acta Med. Scand.* 175, (1964) 687
93. STERLING, K., Ph. ROSEN and M. TABACHNIK: Equilibrium Dialysis Studies of the Binding of Thyroxine by Human Serum Albumin. *J. Clin. Invest.* 41, (1962) 1021
94. SCHWIEGK, H. und F. TURBA: Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie. Springer Verlag 1961 Berlin-Göttingen-Heidelberg
95. KEIDERLING, W. und D. EMRICH: Die papierchromatographische Auftrennung der ^{131}J -Plasmaaktivität als differentialdiagnostisches Hilfsmittel bei Hyperthyreose. *Dt. Med. Wschr.* 85, (1960) 747
96. KOPETZ, K., K. VOLKMER und K. SCHWARZ: Der Einfluß von androgenen und östrogenen Hormonen auf das PBI im Blut des Menschen. 10. Symposium der Dt. Ges. für Endokrinologie 1963, 100 ff.
97. TABACHNIK, M. and N. A. GIORGIO: Thyroxine-Protein Interactions. *Arch. Biochem. Biophys.* 105, (1964) 563

LEBENS LAUF

Ich wurde am 15.1.1939 als 5. Kind des Arztes Dr.med. Wilhelm Landgraf und seiner Frau Irmgard Landgraf, geb. Soiné, in Berlin geboren. Von 1945 bis 1949 besuchte ich in Bayreuth die Volksschule und trat dann in die dortige Oberrealschule ein. Bis Sommer 1956 verbrachte ich meine Schulzeit in einem Landschulheim mit Werkschule in Unterfranken und schloß dort mit der Mittleren Reife ab. Gleichzeitig legte ich vor der Industrie- und Handelskammer meine Facharbeiterprüfung für Möbeltischler ab. In Bamberg ging ich bis zum Abitur 1959 auf die Oberrealschule. Danach diente ich bis Oktober 1960 als Gebirgsjäger in der Bundeswehr, wo ich als Fahnenjunker der Reserve entlassen wurde. 1960 begann ich das Medizinstudium in Marburg, wo ich 1961 das Vorphysikum und 1963 das Physikum ablegte. Die ersten zwei klinischen Semester verbrachte ich in Zürich und bin seit Sommer-Semester 1964 hier in München immatrikuliert. Im Frühjahr 1966 legte ich das Medizinische Staatsexamen in München ab.

